F. J. Lehberger

1971

AUS DER ABTEILUNG FÜR NEUROCHEMIE

(Vorsteher: Professor Dr.med.K. KANIG)

DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES, HOMBURG/SAAR

(Direktor: Professor Dr.med.H.-H. MEYER)

Der Nucleotidgehalt des Rattengehirns nach Röntgenbestrahlung unter verschiedenen Bedingungen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Franz-Josef LEHBERGER

geb. am 25.6.1942 in Neunkirchen/Saar

Dekan: Professor Dr.H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr.K. KANIG

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prom.wurde am 29.4. 1971 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	3
B.	METHODIK	5
I.	Tiermaterial	5
II.	Bestrahlung	5
III.	Dämpfung und Steigerung des Gehirnstoffwechsels durch Pharmaka	7
IV.	Nicotinsäureamid als Strahlenschutzstoff	9
V.	Gewebegewinnung	11
VI.	Gewebeextraktion	12
VII.	Ionenaustausch-Chromatographie	13
C.	ERGEBNISSE	18
I.	Wachversuche (W1-3)	18
II.	Nembutalversuche (N1 -5)	2o
III.	Harminversuche (H1 - 4)	21
IV.	Nicotinamidversuche (NA 1-3)	22
V.	Tabellen und Abbildungen	23
D.	DISKUSSION	43
I.	Histologie, Histochemie und Glykogen	44
II.	Energiestoffwechsel	5o
III.	Variation der Strahlenempfindlichkeit	56
a.	Sauerstoff	56
b.	Stoffwechselanregung und -dämpfung	59
c.	Nicotinsäureamid als Strahlenschutzstoff	63
E.	ZUSAMMENFASSUNG	66
F.	LITERATUR	68

A. EINLEITUNG

Das Zentralnervensystem (ZNS) hat bis vor einigen Jahren als äußerst strahlenresistent gegolten. Die neuroektodermalen Zellen des ZNS sind im Gegensatz zu denen anderer Gewebe mitotisch wenig oder gar nicht aktiv, so daß strahleninduzierte, an die Mitose gebundene Zellschäden bei den Nervenzellen keine und bei der Neuroglia nur wenig Bedeutung haben. Die hochdifferenzierte Ganglienzelle steht in der Rangordnung der Strahlenempfindlichkeit menschlicher Gewebe lichtmikroskopisch auf der untersten Stufe (HOLTHUSEN, 1921).

Inzwischen sind nach Einsetzen der Strahlentherapie bei intracerebralen Tumoren diese Vorstellungen etwas korrigiert worden. In histologischen Untersuchungen, auf die später noch näher eingegangen wird, weisen verschiedene Autoren darauf hin, daß die Strahlenempfindlichkeit der Nervenzellen wesentlich größer ist, als man bisher vermutet hat. Als Ursachen der beobachteten Zellveränderungen vermuten sie Störungen im Bereich der Sauerstoffübertragung und des Energiestoffwechsels.

Vor allem die Interpretation dieser Ergebnisse als Folgen strahleninduzierter Störungen im Energiestoffwechsel veranlaßte uns, mittels

der Ionenaustausch-Chromatographie den Stoffwechsel energiereicher und anderer Nucleotide des Rattengehirns unter Strahlenbelastung zu untersuchen. Wir beschränken uns dabei auf die Röntgenbestrahlung des Kopfes in einem Dosisbereich zwischen 1ooo und 5ooo R und einer Manifestationszeit zwischen 24 und 96 Stunden.

Da sich das Gehirn von anderen Organen nicht nur durch die fehlenden oder geringen Mitosen seiner Zellen sondern auch durch seinen intensiven Energiestoffwechsel unterscheidet, untersuchten wir außerdem den Nucleotidgehalt nach Bestrahlung bei normalem sowie durch Pharmaka gedämpftem und gesteigertem Stoffwechsel des Gehirns. Darüberhinaus prüften wir den Einfluß einer Vorbehandlung mit Nicotinamid auf den Nucleotidgehalt, insbesondere auf NAD, da dieses Nucleotid bei der Entstehung biochemischer Strahlenschäden eine Rolle zu spielen scheint (u.a. MITCHELL, 1966).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552701_0023

B. METHODIK

I. Tiermaterial

Da die Ratte zur Untersuchung des Gehirnstoffwechsels besonders geeignet ist (KANIG u. KORANSKY, 1961; KANIG, 1963), wählten wir für die Versuche ausschließlich weibliche Albinoratten eines Inzuchtstammes "Wistar AF/Han" im Alter von 5o - 6o Tagen und einem Körpergewicht von 15o ± 1o g. Die Tiere stammten aus dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover. Sie wurden in verzinkten Stahlkäfigen in Gruppen zu 5 - 1o gehalten. Futternachschub und Wasserzufuhr erfolgten automatisch, ebenso die Entfernung der Exkremente. Als Futter wurde altromin-R der Firma 'altromin GmbH Lage/Lippe" gegeben.

II. Bestrahlung

Die Bestrahlung erfolgte in der Radiologischen Universitäts-Klinik Homburg-Saar.+)

Jeweils 8 - 1o Tieren wurden einzeln nacheinander in Einzeit-Kopfbestrahlung Röntgenstrahlen appliziert. Dazu bedienten wir

---

+) Ich bin Herrn Prof. Dr.F. Sommer für die Erlaubnis, in seiner Klinik die Bestrahlungen vornehmen zu können, sehr zu Dank verpflichtet. Ebenso danke ich ihm und seinem Mitarbeiter, Herrn Dr.H.J.Schmidt-Hermes, für die Beratung und Anleitung bei der Durchführung.

uns des Siemens-Pendelgerätes von Kohler mit der Siemens-therapie-Röntgenröhre (X-RAY-TUBE), die laut Messung mit der T-Kammer des Duplex-Dosimeters der Firma Pychlau (Freiburg) eine Dosisleistung von 27o R pro Minute erbringt. Die Überprüfung dieses Wertes erfolgte bei Beginn jeder Versuchsreihe.
Zu weiteren Bestrahlungsbedingungen zählen folgende Komponenten, die wir bei allen Versuchen wie folgt einhielten: 20 mA, 200 KV und 0,5 mm Cu-Filter sowie Rundglastubus mit einem Innendurchmesser von 2 cm. Den übrigen Körper der Tiere schützte während der Bestrahlung eine von uns zu diesem Zweck konstruierte Bleikammer. Diese ist mit einem passenden Bleideckel verschließbar, der es gestattet, den Kopf der Ratte außerhalb der Kammer in jeder gewünschten Lage zu fixieren. Die Bleikammer besitzt eine Wandstärke von 1 cm und wurde auf ihre Strahlenundurchlässigkeit überprüft. Zur Bestrahlung wurde der Rundglastubus fast auf den Kopf der Tiere aufgesetzt (s. Abb. 1).
Dabei betrug der Abstand Fokus-Rattenkopf 27 cm. Unter diesen Bedingungen entsprach die bei der jeweiligen Dosis auftretende Oberflächendosis der gewünschten Herddosis.

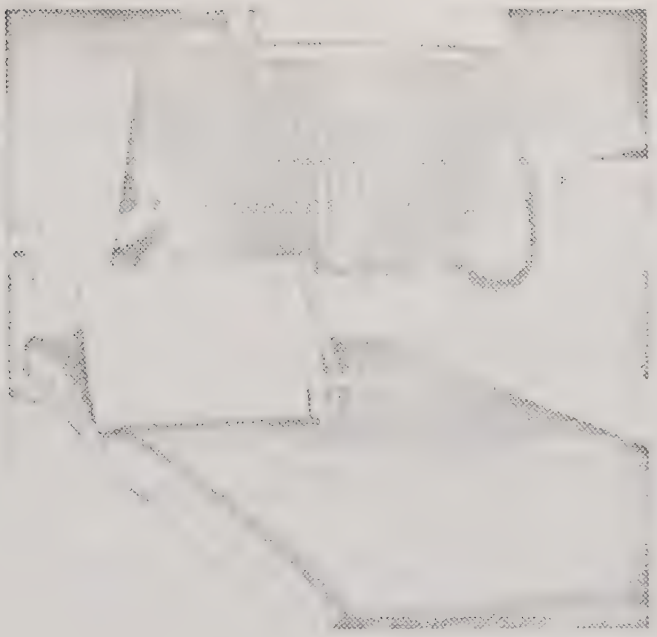


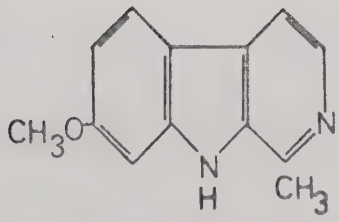
Abb. 1: Anordnung für die Bestrahlung des Rattenkopfes.

III. Dämpfung und Steigerung des Gehirnstoffwechsels durch Pharmaka.

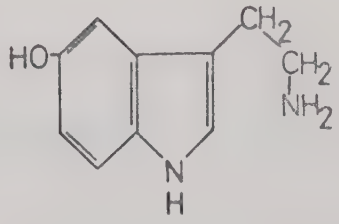
Zur Dämpfung des Gehirnstoffwechsels wurde das mäßig kurz wirkende Barbitursäurederivat Pentobarbital (Nembutal^{R}) in einer Dosis von 50 mg/kg i.p. benutzt. In Narkose werden die energiereichen Nucleotide mehr vor dem Abbau geschützt als ihre Synthese gehemmt wird, so daß ein Sparstoffwechsel resultiert (KANIG, 1966).

Zur Steigerung des Gehirnstoffwechsels wurde der kurzwirkende Monoaminoxydase-Hemmer Harmin in einer Dosis von 3o mg/kg

i.p. verabreicht. Bei dieser Dosierung läßt sich bereits nach einigen Minuten eine Erregung beobachten, die sich als Tremor und im EEG als Aktivierung bemerkbar macht. Bei Dosen über 8o mg/kg treten generalisierte Krämpfe auf, die im EEG auch als Krampfaktivität imponieren (FIEDLER, 1969; MORTILLARO et al., 1970). Harmin besitzt eine gewisse Strukturähnlichkeit mit Serotonin (vergl. Formeln, Abb. 2).



Harmin



Serotonin

Abb. 2: Vergleich der Strukturformeln von Harmin und Serotonin.

Die Bestrahlungen wurden bei Pentobarbitalvorbehandlung 1o - 15 min. nach Seitenlage der Tiere, bei der Harminvorbehandlung 1o - 15 min. nach der Injektion vorgenommen.

IV. Nicotinamid als Strahlenschutzstoff.

Da wir mit der Ionenaustauschchromatographie auch das NAD quantitativ erfassen können, und da einerseits ein Abfall dieser Substanz nach Bestrahlung und andererseits eine Hemmung dieses Effektes nach Nicotinamid-Vorbehandlung beschrieben worden ist (u.a. MITCHELL, 1966), behandelten auch wir in einer Versuchsserie die Tiere 2o - 3o min. vor der Bestrahlung mit 500 mg/kg. Nicotinamid i.p.

Einen Überblick über alle durchgeführten Versuchsserien mit Angaben der Vorbehandlung, der Strahlendosis und der Manifestationszeit gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Versuchsübersicht.

		Unbestrahlte Kontrollen	Nembutal® 5o mg/kg	Wachbestrahlungen	Harmin 3o mg/kg	Nicotinamid 5oo mg/kg	Manifestationszeit +) in Std.
Anzahl der Versuche		7	10	6	6	3	-
Anzahl d. Tiere je Versuch		10	9	8	8	8	-
Anzahl der Tiere		70	90	48	48	24	-
Anzahl der jeweiligen Versuche mit Dosis in R	1ooo R	♂	4 (N1)	2(W1)	♀	♀	24
	2ooo R	♂	1 (N2)	♀	1(H2)	1(NA1)	96
	3ooo R	♀	2 (N4)	2(W2)	2(H3)	1(NA2)	48
		♂	1 (N5)	♂	1(H4)	1 (NA3)	96
	5ooo R	♂	2(N3)	2 (W3)	2(H1)	♂	24
Bezeichnung der Versuche:		K1 - 7	N1 - 5	W1 - 3	H1 - 4	NA1 - 3	-

+) Manifestationszeit = Zeit zwischen Bestrahlung und dem Töten der Tiere.

V. Gewebegewinnung.

Unsere Untersuchungen stellen an die Gewebeentnahme zwei Forderungen:

a) Das Rattengehirn muß möglichst schonend entnommen werden, da mechanische Reize auf das Nervengewebe einen erhöhten Verbrauch an energiereichen Substanzen bewirkt (KANIG u. KORANSKY, 1961).

b) Zur Fixierung der Stoffwechselprozesse muß das Rattengehirn in wenigen Sekunden auf eine Temperatur von 0°C. gebracht werden.

Aus den von KANIG (1963) beschriebenen verschiedenen Methoden wählten wir diejenige aus, bei der die Ratte dekapitiert, das Gehirn sofort entnommen und in flüssigem Stickstoff fixiert wird. Zur Dämpfung der Erregung des Gehirns, welche durch die Dekapitation und die Hirnentnahme ausgelöst wird, narkotisierten wir die Tiere mit 5o mg/kg Nembutal^{R}.

Die Ratten wurden etwa 1o Minuten nach Seitenlage mit einem von Hand zu betätigenden Hebelmesser dekapitiert, möglichst in Höhe des ersten Halswirbels. Mit einer spitzen Schere geht man in das Foramen occipitale magnum ein, schneidet die Schädelkalotte schräg nach beiden Seiten auf, klappt sie nach vorne und schiebt

das Gehirn vorsichtig in toto, einschließlich der Medulla oblongata, mit einer anatomischen Pinzette in ein mit flüssigem Stickstoff gefülltes Gefäß. Dabei ist zu beachten, daß das Gehirn nicht gequetscht wird, und der ganze Vorgang lediglich 1o bis 15 sec dauert. Nach ungefähr 45 sec ist das Gehirn bis auf die Temperatur des flüssigen Stickstoffs eingefroren (KANIG, 1963).

VI. Gewebeextraktion.

Da Lipoide und Eiweißkörper von Säuren gefällt werden und die Nucleotide in Säuren gut löslich sind, führten wir eine saure Extraktion mit Perchlorsäure durch. Über eine Neutralisation mit KOH fällt unlösliches $KClO_4$ aus, das abzentrifugiert wird.

Nach Ermittlung des Frischgewichtes wurden die gefrorenen Gehirne in einem vorgekühlten Metallmörser mit einem ebenfalls vorgekühlten Pistill zermahlen, dann mit 2,5 ml/g - Frischgewicht gekühlter, 0,5 n $HClO_4$ extrahiert und im vorgekühlten Ultra-Turrax homogenisiert. Anschließend wurde das Homogenat 45 Minuten in einer bis einige Grad unter Null vorgekühlten Ultrazentrifuge bei 2o ooo g abzentrifugiert. Den Überstand

neutralisierten wir anschließend als Eisbrei mit 5 n KOH bis pH 7 - 8. Hierbei ist größte Sorgfalt geboten, denn unterhalb pH 5 werden die Triphosphate gespalten und oberhalb von pH 9 zerfällt das NAD (KANIG, 1963). Während dieses Versuchsganges darf die Temperatur des Extrakts bis zur Neutralisation 0° nicht übersteigen. Beim Stehenlassen des neutralisierten Extraktes über Nacht bei 0° C fallen noch Spuren von $KClO_4$ aus. Am folgenden Tag wurde das Perchlorat 5 Minuten bei 3ooo U/min abzentrifugiert. Der Extraktionsrückstand wurde bei 65° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Wir erhielten dann die Menge des Trockenrückstandes = Trockengewicht (TG). 1 g hiervon entsprachen 4,5 g Frischgewebe.

VII. Chromatographie-Verfahren.

Zur Auftrennung der Nucleotide des Rattengehirns benutzten wir das von KANIG und KORANSKY (1961) sowie von KANIG (1963) verbesserte Verfahren der Ionenaustausch-Chromatographie nach HURLBERT et al. (1954). Dieses Verfahren erlaubt eine reproduzierbare Trennung und Bestimmung der Gehirnnucleotide in 22 Fraktionen (1a - 9c/d).

Korngröße und Vernetzungsgrad des Austauschers sowie die Umsetzung des Elutionsmittels von 0,2 n NH_4 COOH in 4 n HCOOH auf 0,4 n NH_4COOH in 4 n HCOOH wurden in dieser Arbeit geändert. Wir setzten beim Abstieg des ADP-Gipfels um.

Als Anionenaustauscher nahmen wir Dowes 1 x 8, 1oo - 2oo mesh, den wir vorher aus der Chlorid-Form in die von uns benötigte Formiat-Form umgeladen hatten.

Bei dem Verfahren handelt es sich um eine Gradienten-Elutions-Technik mit HCOOH. Die Elutionsmittel sind:

1. 1 n HCOOH
2. 4 n HCOOH
3. 0,2 n NH_4COOH in 4 n HCOOH
4. 0,4 n NH_4COOH in 4 n HCOOH
5. Vorratsgefäß: 2 n NH_4COOH,
   Mischer: 1 n NH_4COOH
6. ohne Mischer: 1 n NH_4COOH in 4 n HCOOH

Sie gelangen in dieser Reihenfolge in steigender Konzentration nacheinander mittels einer Schlauchpumpe in ein magnetisch

gerührtes 25o ml Mischgefäß (Rundkolben), das am Anfang des Versuches mit Aqua dest. gefüllt ist.

Den Aufbau der Chromatographie nahmen wir nach KORANSKY (1958) vor, lediglich mit geänderter Pumpvorrichtung. Aus dem Mischer gelangen die Elutionsmittel auf die Austauschersäule, von der dann die einzelnen Nucleotid-Fraktionen eluiert und mittels eines Fraktionensammlers nacheinander aufgefangen werden. Die Fraktionen werden mittels eines LKB-Ultraviolett-Durchfluß-photometers und eines LKB-Zweifarben-Punktschreibers registriert.

Zur quantitativen Bestimmung der einzelnen Nucleotide nahmen wir das Trockengewicht (s.oben) als Bezugsgröße.

Als Beispiel für die Berechnung sei ein Versuch mit 8 Gehirnen angeführt:

1.	Gewonnener Extrakt	31,oo ml
2.	Feuchtrückstand	6,32 g
3.	Gesamthomogenat (1+2)	37,32 g
4.	Trockenrückstand (=TG)	2,73 g
5.	Gesamtflüssigkeitsvolumen (3 o 4)	34,59 ml
6.	Flüssigkeit im Feuchtrückstand (2 o 4)	3,59 ml
7.	Verlust (3,59 ml von 34,59 ml)	10,4 %

Unter der Voraussetzung, daß alle Flüssigkeit im Feuchtrückstand als lösender Raum vorliegt, verblieb im Extraktionsrückstand ein Rest von 1o,4 %, welcher der Bestimmung entgeht.

Nach KANIG (1963) verbleibt bei Verwendung von 1o Gehirnen und 5 ml 0,5 n Perchlorsäure pro Gehirn im Perchloratrückstand ein Flüssigkeitsrest von etwa 0,8 ml. Bezogen auf 8 Gehirne und 2,5 ml 0,5 n Perchlorsäure/g Gehirn sind das 0,48 ml. 0,48 ml von 38,o5 ml neutralisiertem Extrakt sind 1,26 %. Von extrahierten 89,6 % gelangten also nur 88,2 % zur Nucleotidbestimmung. Deshalb mußten alle gefundenen Werte mit dem Faktor 1,13 multipliziert werden, um den Verlust auszugleichen.

Berechnet wurden die Fraktionen 1a bis 9c/d nach der Formel:

$$X = \frac{V \cdot E \cdot F}{D \cdot \varepsilon_{260} \cdot 10^{-3}}$$

Es bedeuten:

X = die Menge des Nucleotids in µMol/g TG,

V = das Volumen der Fraktionen in ml,

E = die durchschnittliche Extinktion der Fraktionen bei einer Wellenlänge von 260 mµ (Photometerspaltbreite ca. 0,15 mm),

F = errechneter Verlustfaktor,

D = Trockengewicht in g,

ε_{260} = der Extinktionskoeffizient des einzelnen Nucleotids bei 260 mµ.

C. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind, nach Versuchsreihen geordnet (s. Tab. 1), in den Tabellen 3 - 6 und den Abbildungen 3 - 17 zusammengefaßt und graphisch dargestellt. Die verwendeten Abkürzungen der untersuchten Nucleotide sind in Tab. 2 aufgeführt.

Die Konzentrationsänderungen sowohl der einzelnen Nucleotide als auch einzelner Nucleotidgruppen und der Gesamtnucleotide sind je nach Verwuchsbedingungen sehr unterschiedlich. Die wichtigsten Ergebnisse werden daher im folgenden, nach Gruppen der unterschiedlichen Versuchsbedingungen geordnet, erläutert.

Es sei jedoch darauf hinzuweisen, daß die Versuche unter verschiedenen Bedingungen parallel vorgenommen worden sind.

I. Wachversuche (W 1 - 3)

(vergl. Tab. 3 u. 4, Abb. 12 - 17).

In diesen Versuchen bestrahlten wir ohne Prämedikation, d.h. der Stoffwechsel der Rattengehirne war während der Bestrahlung nicht zusätzlich beeinflußt.

W 1: Röntgendosis 1000 R, Manifestationszeit 24 Stunden.

Die Adenosinphosphate sind gegenüber den unbestrahlten Kontrollen

(K 1 - 7) um etwa 6,5 % erniedrigt. Ebenso verhalten sich die Guanosin- und Uridinphosphate sowie die Summe der Gesamtnucleotide; sie nehmen um 5 - 6 % ab. Die NAD-Fraktion ist aber bereits um 3o % abgesunken. Das entspricht in etwa der Zunahme des ARPPR, dem Abbauprodukt des NAD. Andere Abbauprodukte wie Uridin, Adenin, Adenosin und freies Nicotinamid nehmen um ca. 20 % zu.

W 3: Röntgendosis 5ooo R, Manifestationszeit 24 Stunden.
Bei diesen Versuchsbedingungen verstärken sich die oben genannten Veränderungen beträchtlich. Die Adenosinphosphate fallen um fast 30 %, d.h. gegenüber W 1 um fast das Fünffache. Die Uridinphosphate sinken ebenfalls um ca. 30 %, die Guanosinphosphate um 20 %. Alle Triphosphate sind deutlich vermindert. Auch die Menge der Gesamtnucleotide ist um 25 % abgesunken.

ARPPR steigt um etwa 40 % gegenüber der Norm und um das Zweifache gegenüber W 1. Die NAD-Konzentration verzeichnet dementsprechend einen Abfall um 45 % gegenüber der Norm. Uridin, Adenin, Adenosin und freies NA steigen um 44 % gegenüber den Kontrollen an.

W 2: Röntgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden. Hier zeigt sich im Vergleich zu W 3 ein weiteres Absinken der oben genannten Nucleotide bzw. Nucleotidgruppen, obwohl die Röntgendosis kleiner ist. Die Strahlenreaktion des Rattengehirns hängt also offenbar nicht allein von der Strahlendosis sondern auch von der Manifestationszeit ab. Dies kommt bei den Nembutalversuchen z.T. noch deutlicher zum Ausdruck (vergl. Abb. 3-11). Besonders auffällig bei den W 2 - Versuchen ist das Absinken der NAD-Konzentration bis auf 1/4 der Norm und der Anstieg der Abbauprodukte bis auf das Doppelte der Norm.

II. Nembutalversuche (N 1 - 5)
(vergl. Tab. 3 - 6. Abb. 3 - 17).

N 1: Röntgendosis 1ooo R, Manifestationszeit 24 Stunden. Unter diesen Versuchsbedingungen treten die in W 1 beobachteten leichten Konzentrationsänderungen der einzelnen Nucleotide verstärkt zu Tage. Diese Verhältnisse finden sich auch im Vergleich von N 3 (5ooo r/24 Std.) mit W 3. In der Gesamtsumme der Nucleotide ist hier ein Abfall um mehr als 4o % zu verzeichnen.

N 4 und N 5: 3ooo R / 48 Std. bzw. 3ooo R / 96 Std.

Mit der Verlängerung der Manifestationszeit fallen nur das ATP und GTP weiter ab. Bei den anderen Nucleotiden ist dieser Trend nicht einheitlich. Von einer gewissen Dosisgrenze ab scheinen die Strahlenreaktionen des Rattengehirns offenbar ungleich stärker zu sein, als es die Veränderung der Manifestationszeit erwarten läßt. In N 4 erreicht die NAD-Konzentration einen Minimalwert von etwa einem Fünftel der Norm. In N 5 steigt der NAD-Wert wieder an (Abb. 9).

N 2: 2ooo R / 96 Std.

In dieser Versuchsreihe haben wir im Grunde die gleichen Veränderungen wie in N 5, nur sind sie infolge der geringeren Dosis nicht so stark ausgeprägt.

III. Harminversuche (H 1 - 4)

(Vergl. Tab. 3 - 6. Abb. 12 - 17).

In dieser Versuchsreihe befinden sich die Konzentrationen meist in der Streubreite der Norm. Lediglich die NAD-Konzentration folgt der oben beschriebenen Tendenz mit einem Minimum in H 3 (3ooo R/48 Std.) und einem Wiederanstieg nach 96 Stunden in

H 4 (3ooo R). Dabei liegt der Minimalwert aber doppelt so hoch wie bei N 4 (3ooo R/ 48 Std.) und W 2 (3ooo R/ 48 Std.). Beachtenswert ist, daß der Gesamtnucleotidgehalt mit steigender Manifestationszeit leicht absinkt, aber nicht mehr als um 9 %.

IV. Nicotinamidversuche (NA 1 - 3)

(vergl. Tab. 4 - 6. Abb. 12 - 17).

Die NA-Versuchsreihe steht hinsichtlich der Konzentrationsänderungen der meisten Nucleotide zwischen den Wach- und den Harminversuchen mit Ausnahme des NAD. Die NAD-Konzentration ist sogar nach 48 Std. (NA 2) um 17 % höher und bewegt sich dann nach 96 Std. (NA 1 und NA 3) langsam zur Norm hin. Ebenso verhält sich die NADP-Fraktion. Beachtenswert ist, daß das Abbauprodukt ARPPR auch höher ist als normal.

Tabelle 2: Lokalisation in der Ionenaustausch-Chromatographie und Abkürzungen der untersuchten Nucleotide.

		in Fraktion
AMP	= Adenosin-5′-monophosphat	2d
ADP	= " " -diphosphat	5
ARPPR	= " " " -Ribose	3c
ATP	= " " -triphosphat	8b
CMP	= Cytidin-5′-monophosphat	2c
CDP	= " " -diphosphat	4a
CDP-Ch	= " " " -Cholin	2b
CTP	= " " -triphosphat	8a
GMP	= Guanosin-5′-monophosphat	3b
GDP	= " " -diphosphat	7c
GTP	= " " -triphosphat	9b
Gs-x	= unbekanntes Guaninnucleotid	9c/d
IMP	= Inosin-5′-monophosphat	4a
NA	= Nicotinsäureamid (Nicotinamid)	1a/b
NAD	= Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid	2c
NADP	= " " " -Phosphat	3a
UMP	= Uridin-5′-monophosphat	4b
UDP	= " " -diphosphat	8b
UDP-A	= " " " -Acetylglucosamin	7a
UDP-G	= " " " -Glucose	7b
UTP	= " " -triphosphat	9a

Tabelle 3: Nucleotidwerte in µMol/g TG nach Bestrahlung unter verschiedenen Bedingungen aber einer einheitlichen Manifestationszeit von 24 Std. (vergl. Tab. 1, S. 10).

Versuch	K1-K7	W 1	N 1	H 1	W 3	N 3
Dosis in R	Ø	1ooo	1ooo	5ooo	5ooo	5ooo
Anzahl d.Vers.	7	2	4	2	2	2
AMP - 2d	2,88	2,82	1,94	1,74	2,24	o,98
ADP - 5	3,19	2,93	2,75	3,o7	1,86	1,64
ATP (UDP) - 8b	4,85	4,52	4,4o	5,46	3,82	3,21
AMP+ADP+ATP	1o,92	1o,27	9,o9	1o,27	7,92	5,83
GMP - 3b	o,54	o,51	o,49	o,5o	o,38	o,29
GDP - 7c	1,29	1,23	1,15	1,62	1,o9	1,o2
GTP - 9b	o,72	o,69	o,68	o,76	o,58	o,52
GMP+GDP+GTP	2,55	2,43	2,32	2,88	2,o5	1,83
UMP -4b	o,56	o,52	o,48	o,57	o,4o	o,32
UDP-A -7a	o,65	o,62	o,53	o,67	o,45	o,39
UDP-G -7b	o,66	o,64	o,55	o,65	o,44	o,41
UTP - 9a	o,52	o,5o	o,45	o,56	o,38	o,22
UMP+UDP(A/G)+UTP	2,39	2,28	2,o1	2,45	1,67	1,34
Flavinnucleotide -6a/b	o,98	o,89	o,86	1,o1	o,62	o,51
NAD (CMP) - 2c	1,o8	o,78	o,7o	o,92	o,62	o,51
NADP - 3a	o,21	o,17	o,19	o,22	o,o9	o,o7
ARPPR - 3c	o,39	o,48	o,51	o,38	o,53	o,68
CDP-Ch 2b, + CDP -4a (IMP)	o,68	o,64	o,62	o,66	o,69	o,71
CTP - 8a	o,27	o,2o	o,18	o,29	o,o9	o,o4
Gs-x -9c/d	o,39	o,28	o,27	o,37	o,19	o,15
Adenin, Adenosin, Uridin/ freies NA - 1a/b + 2a	o,87	1,o2	1,o1	o,84	1,25	1,43

Tabelle 4: Nucleotidwerte in µMol/g TG unter verschiedenen Bedingungen aber einer einheitlichen Bestrahlungsdosis von 3ooo R und einer Manifestationszeit von 48 Std. (vergl. Tab. 1, S. 10).

Versuch	K1-K7	H 3	NA 2	W 2	N 4
Anzahl der Versuche	7	2	1	2	2
AMP - 2d	2,88	2,75	2,o2	1,92	1,56
ADP - 5	3,19	3,o9	2,25	1,79	1,86
ATP - 8b	4,85	4,81	3,59	3,24	2,98
AMP+ADP+ATP	1o,92	1o,65	7,86	6,95	6,4o
GMP - 3b	o,54	o,52	o,41	o,33	o,18
GDP - 7c	1,29	1,55	o,88	1,o3	o,98
GTP - 9b	o,72	o,73	o,53	o,5o	o,46
GMP+GDP+GTP	2,55	2,8o	1,82	1,86	1,62
UMP - 4b	o,56	o,54	o,32	o,36	o,25
UDP-A -7a	o,65	o,67	o,41	o,39	o,33
UDP-G -7b	o,66	o,66	o,42	o,37	o,35
UTP -9a	o,52	o,55	o,46	o,39	o,34
UMP+UDP(A/G)+UTP	2,39	2,42	1,61	1,49	1,27
Flavinnucleotide -6a/b	o,98	o,96	o,88	o,91	o,65
NAD (CMP) -2c	1,o8	o,41	1,26	o,29	o,23
NADP - 3a	o,21	o,16	o,25	o,o8	o,o4
ARPPR - 3c	o,39	o,41	o,56	o,65	o,74
CDP-Ch, 2b + CDP (IMP) 4a	o,68	o,67	o,69	o,7o	o,72
CTP - 8a	o,27	o,26	o,12	o,o5	o,o2
Gs-x -9c/d	o,39	o,4o	o,34	o,29	o,26
Adenin, Adenosin/Uridin/ freies NA -1a-2a	o,87	o,77	1,o9	1,33	1,56

Tabelle 5: Nucleotidwerte in µMol/g TG unter verschiedenen Bedingungen aber einer einheitlichen Manifestationszeit von 96 Std. (vergl. Tab. 1, S. 10).

Versuch	K1-K7	H 2	NA 1	N 2	H 4	NA 3	N 5
Dosis in R	ø	2ooo	2ooo	2ooo	3ooo	3ooo	3ooo
Anzahl der Versuche	7	1	1	1	1	1	1
AMP - 2d	2,88	2,34	1,68	1,45	2,55	1,56	o,96
ADP -5	3,19	2,85	2,95	2,89	2,78	2,o5	1,74
ATP -8b	4,85	4,78	3,55	3,o2	4,65	2,98	2,56
AMP+ADP+ATP	1o,92	9,97	8,18	7,36	9,98	6,59	5,26
GMP - 3b	o,54	o,51	o,46	o,42	o,49	o,44	o,22
GDP -7c	1,29	1,32	o,99	1,o4	o,99	o,67	o,77
GTP -9b	o,72	o,75	o,67	o,64	o,74	o,62	o,58
GMP+GDP+GTP	2,55	2,58	2,12	2,1o	2,22	1,73	1,57
UMP - 4b	o,56	o,55	o,5o	o,42	o,49	o,32	o,14
UDP-A -7a	o,65	o,67	o,58	o,53	o,66	o,45	o,38
UDP-G -7b	o,66	o,68	o,61	o,56	o,68	o,52	o,4o
UTP - 9a	o,52	o,55	o,53	o,5o	o,54	o,48	o,45
UMP+UDP(A/G)+UTP	2,39	2,45	2,22	2,o1	2,37	1,77	1,37
Flavinnucleotide -6a/b	o,98	o,92	o,97	o,7o	o,88	o,96	o,55
NAD (CMP) -2c	1,o8	o,89	1,18	o,69	o,86	1,16	o,65
NADP -3a	o,21	o,2o	o,23	o,18	o,19	o,22	o,14
ARPPR -3c	o,39	o,39	o,58	o,65	o,4o	o,76	o,98
CDP-Ch, 2b + CDP(IMP), -4a	o,68	o,69	o,67	o,66	o,69	o,67	o,7o
CTP - 8a	o,27	o,25	o,21	o,19	o,23	o,18	o,12
Gs-x -9c/d	o,39	o,38	o,36	o,32	o,35	o,31	o,28
Adenin/Adenosin/ Uridin/ freies NA/ - 1a-2a	o,87	o,83	o,97	1,2o	o,83	1,2o	1,52

Tabelle 6: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse aus den Tabellen 3,4 und 5. Summen der Gesamtnucleotide und der größten Nucleotidgruppen.

Versuch	Summe: AMP + ADP + ATP 2d,5,8b	Summe: GMP + GDP + GTP 3b,7c,9b	Summe: UMP + UDP(A/G) + UTP 4b,7a/b,9a	Summe: aller Nucleotide je Vers. (ohne 1a/b und 2a)	Dosis in R und Manifestationszeit in Std.
K1 -K7	1o,92	2,55	2,39	19,86	∅
H 1	1o,27	2,88	2,45	19,45	5ooo/24
H 2	9,97	2,58	2,45	18,72	2ooo/96
H 3	1o,65	2,8o	2,42	19,o4	3ooo/48
H 4	9,98	2,22	2,37	18,17	3ooo/96
NA 1	8,18	2,12	2,22	16,72	2ooo/96
NA 2	7,86	1,82	1,61	15,39	3ooo/48
NA 3	6,59	1,73	1,77	14,35	3ooo/96
W 1	1o,27	2,43	2,28	18,42	1ooo/24
W 2	6,95	1,86	1,49	13,33	3ooo/48
W 3	7,92	2,o5	1,67	14,57	5ooo/24
N 1	9,o9	2,32	2,o1	16,75	1ooo/24
N 2	7,36	2,1o	2,o1	14,86	2ooo/96
N 3	5,83	1,83	1,34	1o,67	5ooo/24
N 4	6,4o	1,62	1,27	12,95	3ooo/48
N 5	5,26	1,57	1,37	11,72	3ooo/96

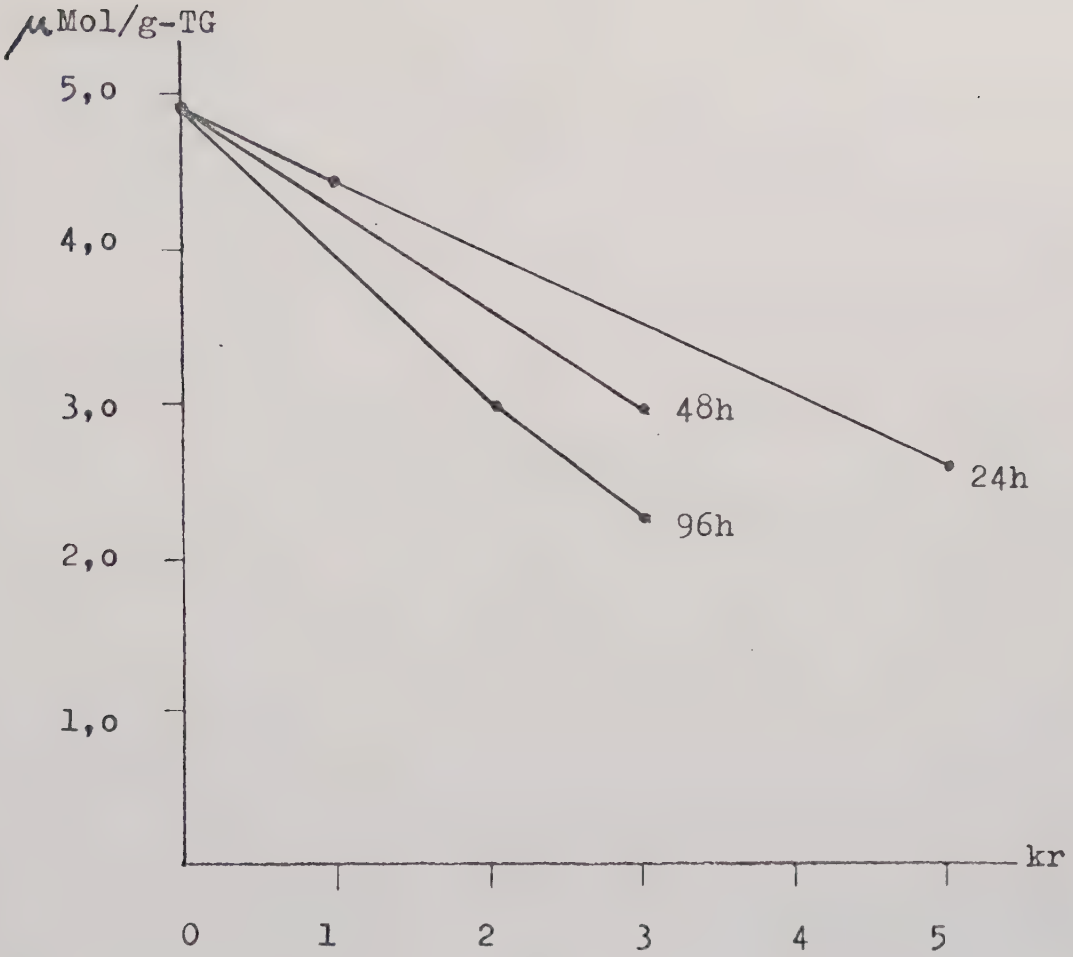


Abb. 3: Verhalten von ATP in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
Strahlendosis in Kiloroentgen (kr), Manifestationszeit in Stunden (h), ATP-Menge in Mikromol pro Gramm Trockengewicht (µMol/g TG). Als Ausgangswert ist auf der Ordinate die ATP-Menge der unbestrahlten Kontrollen aufgetragen.

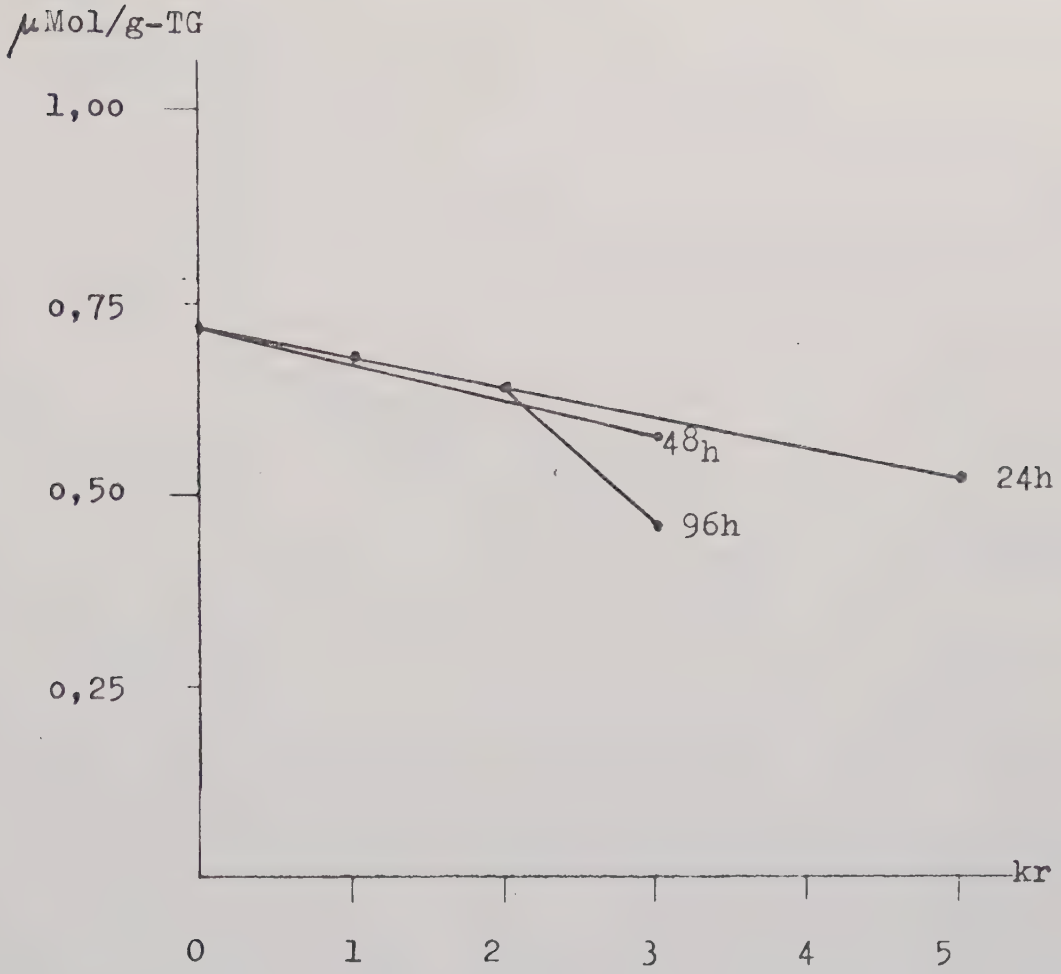


Abb. 4: Verhalten von GTP in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die GTP-Menge der unbestrahlten Kontrollen.

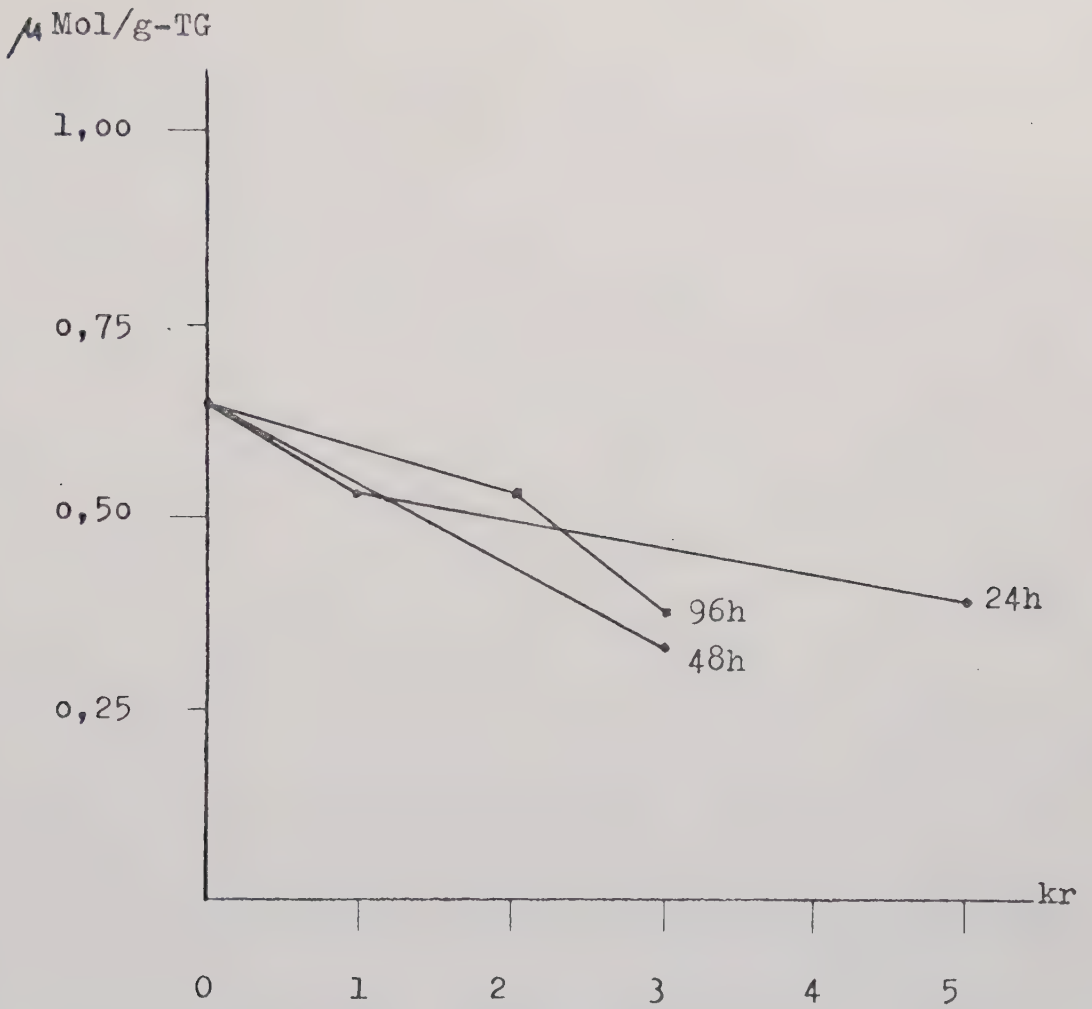


Abb. 5: Verhalten von UDP-A in den Nembutalversuchen (N1-5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die UDP-A-Menge der unbestrahlten Kontrollen.

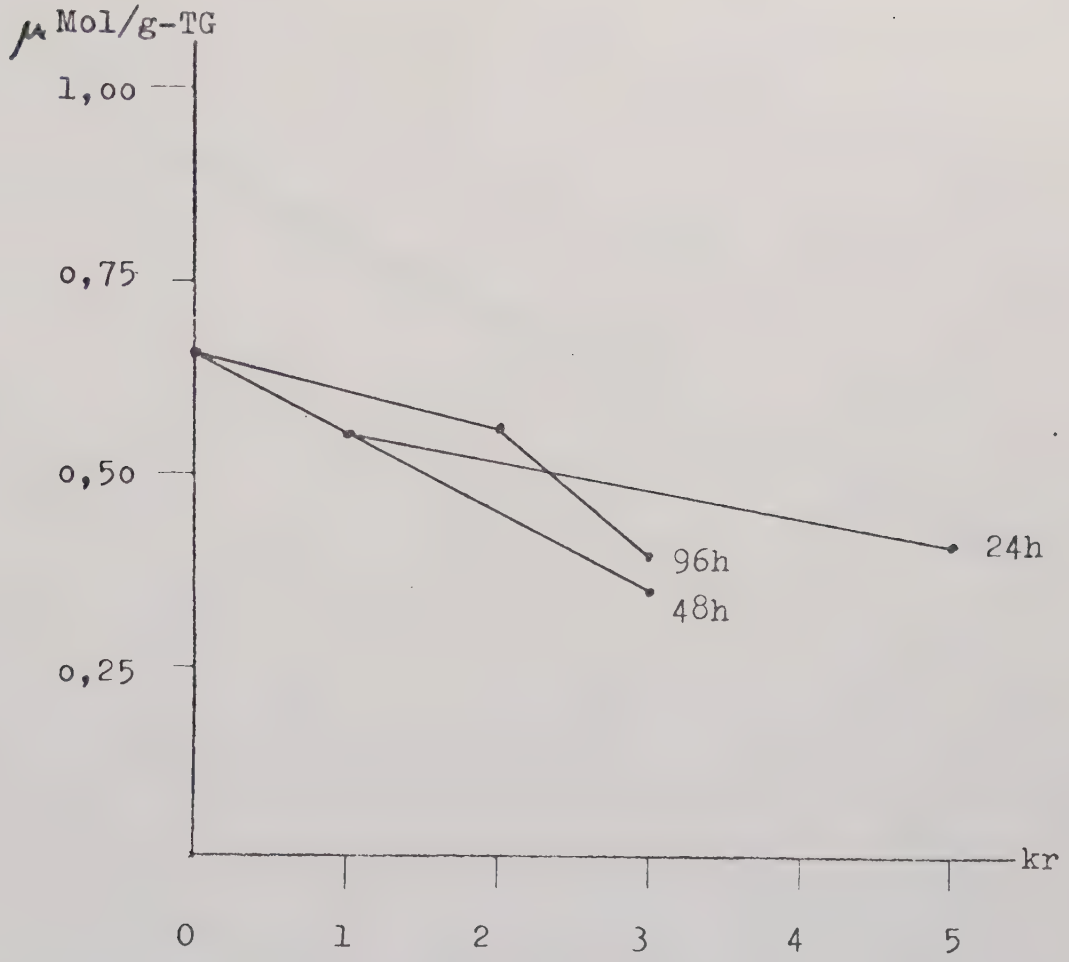


Abb. 6: Verhalten von UDP-G in den Nembutalversuchen (N1 -5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die UDP-G-Menge der unbestrahlten Kontrollen.

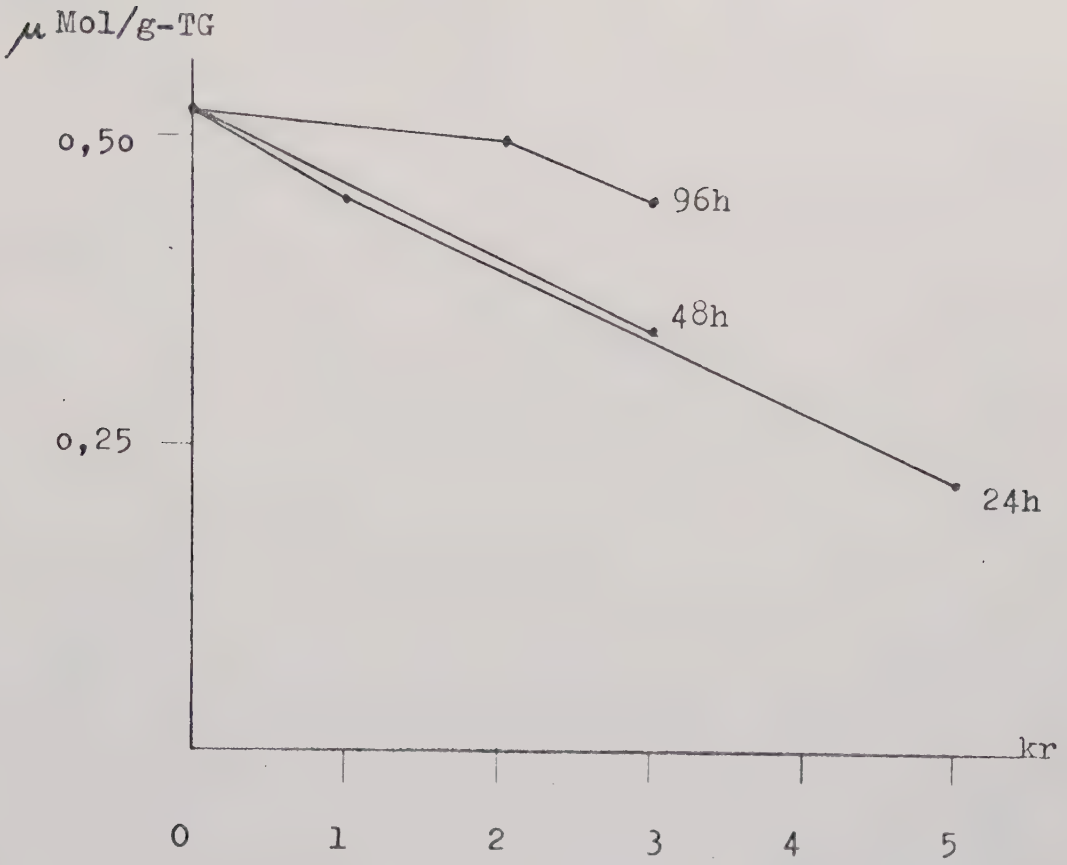


Abb. 7: Verhalten von UTP in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die UTP-Menge der unbestrahlten Kontrollen.

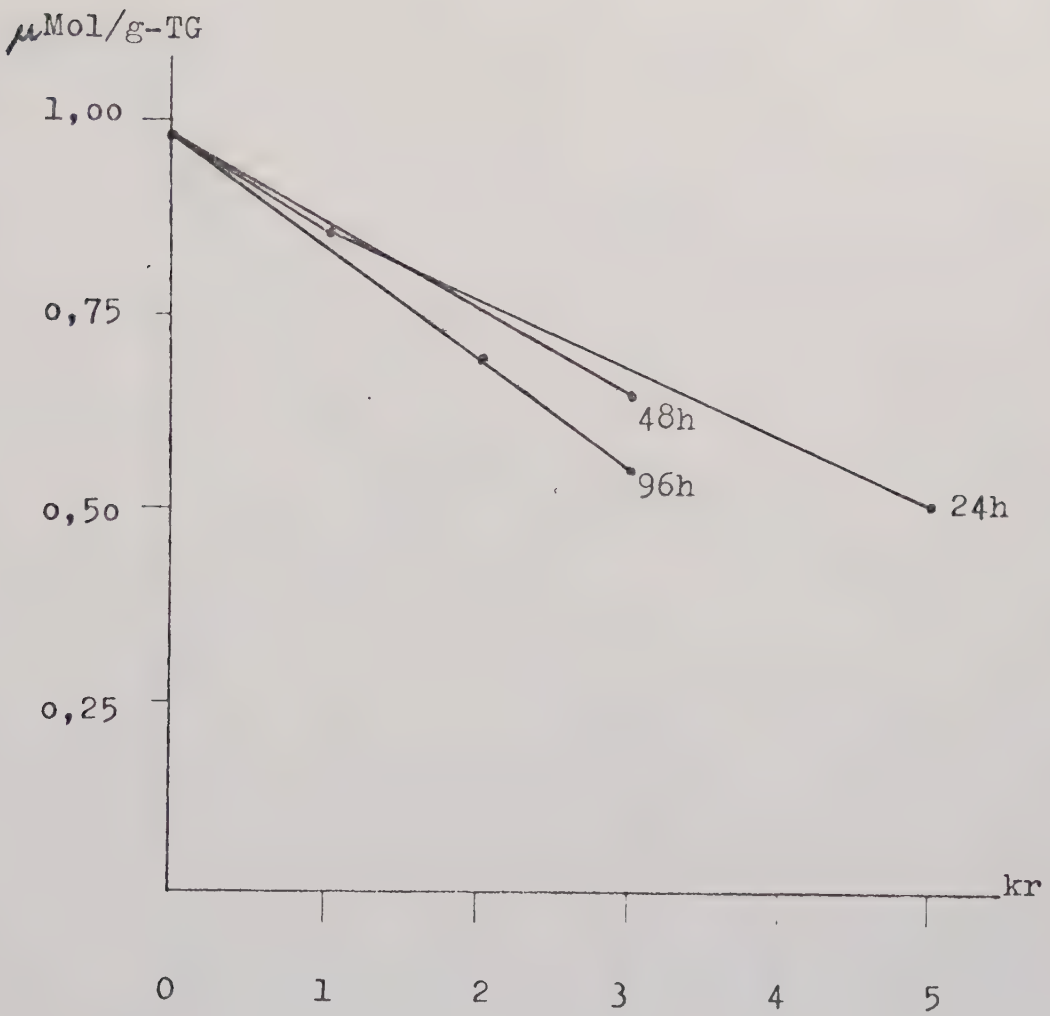


Abb. 8: Verhalten der Flavinnucleotide in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die Flavinnucleotid-Menge der unbestrahlten Kontrollen.

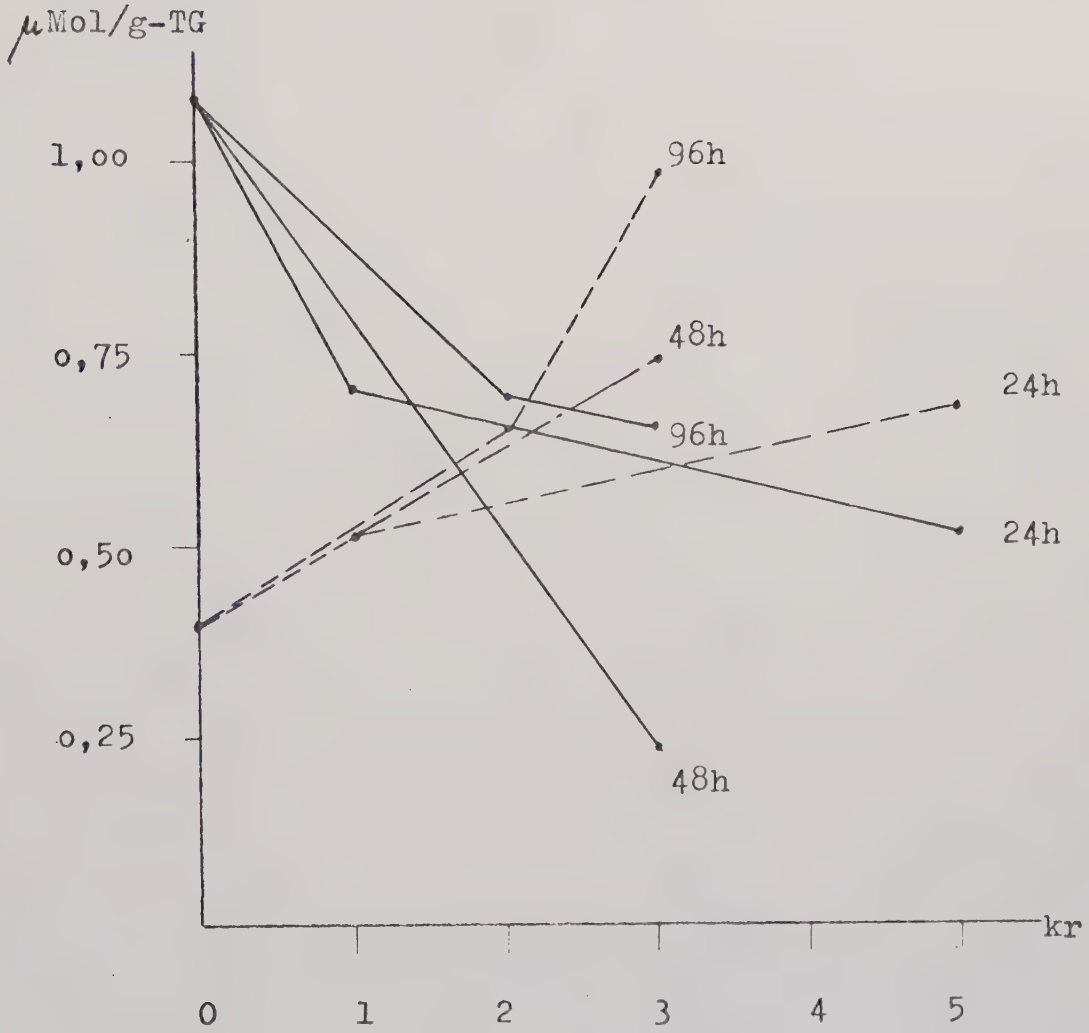


Abb. 9: Verhalten von NAD (——) und ARPPR (-----) in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit. (Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate der NAD- und der ARPPR-Wert der unbestrahlten Kontrollen.

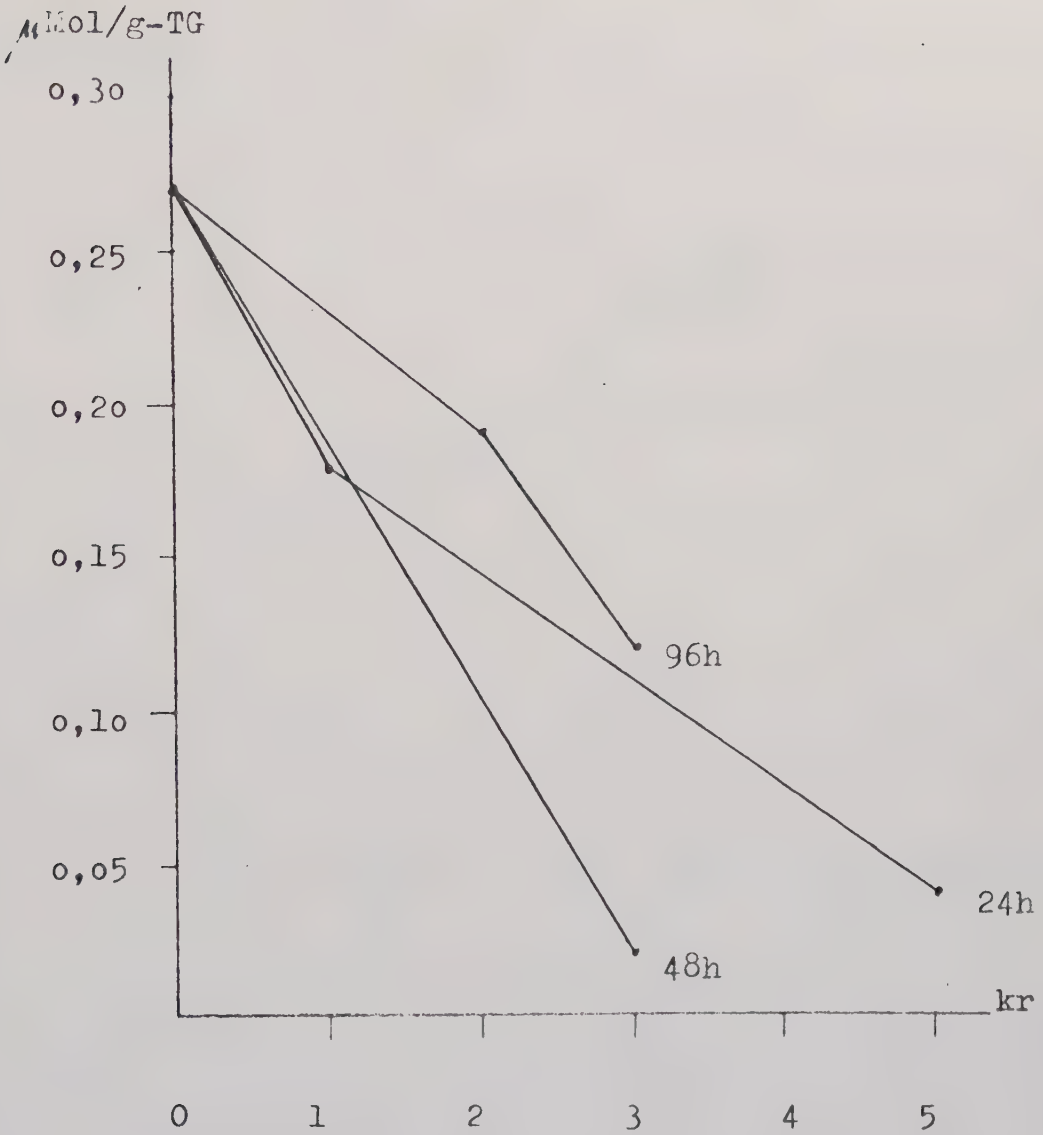


Abb. 1o: Verhalten von CTP in den Nembutalversuchen (N1 -5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate der CTP-Wert der unbestrahlten Kontrollen.

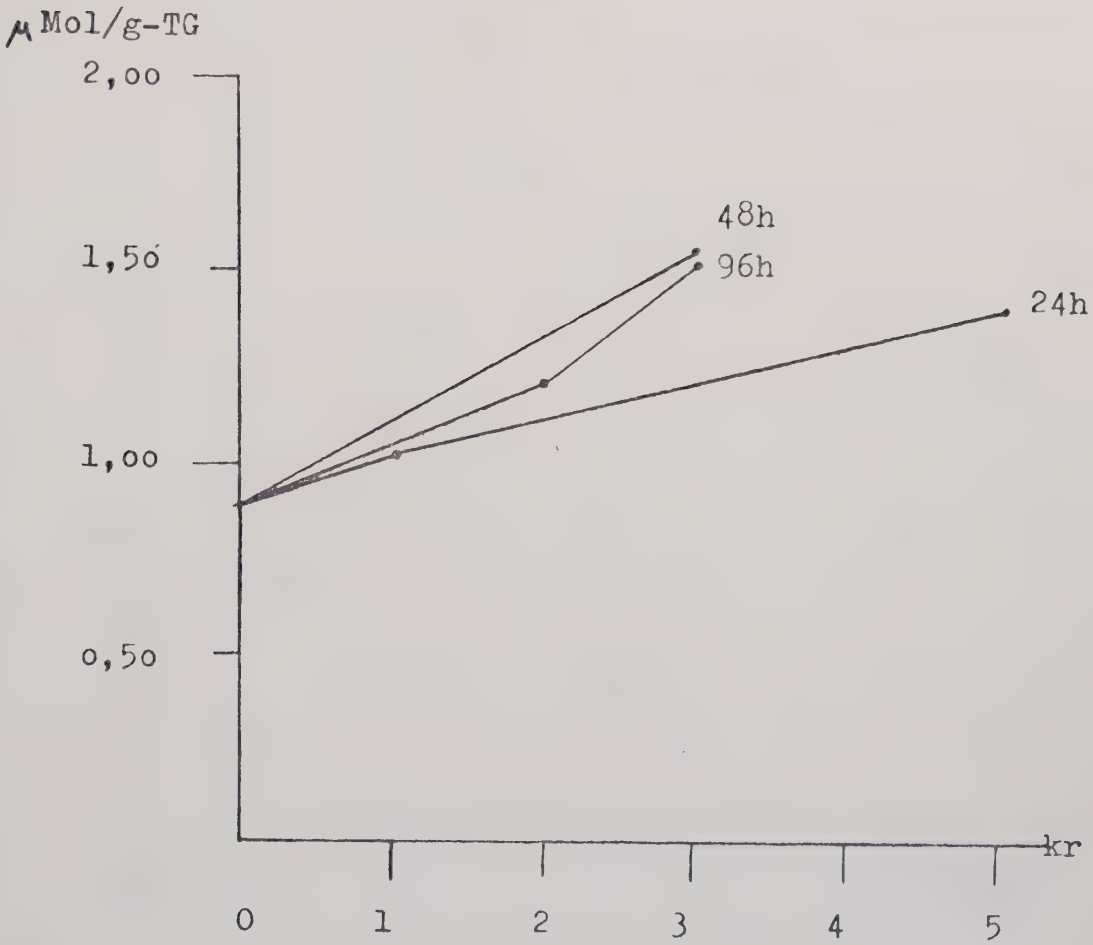


Abb. 11: Verhalten der Summe von Adenin, Adenosin, freiem Nicotinamid und Uridin in den Nembutalversuchen (N1 - 5) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und der Manifestationszeit.
(Zeichenerklärung s. Abb. 3). Auf der Ordinate die Werte der unbestrahlten Kontrollen.

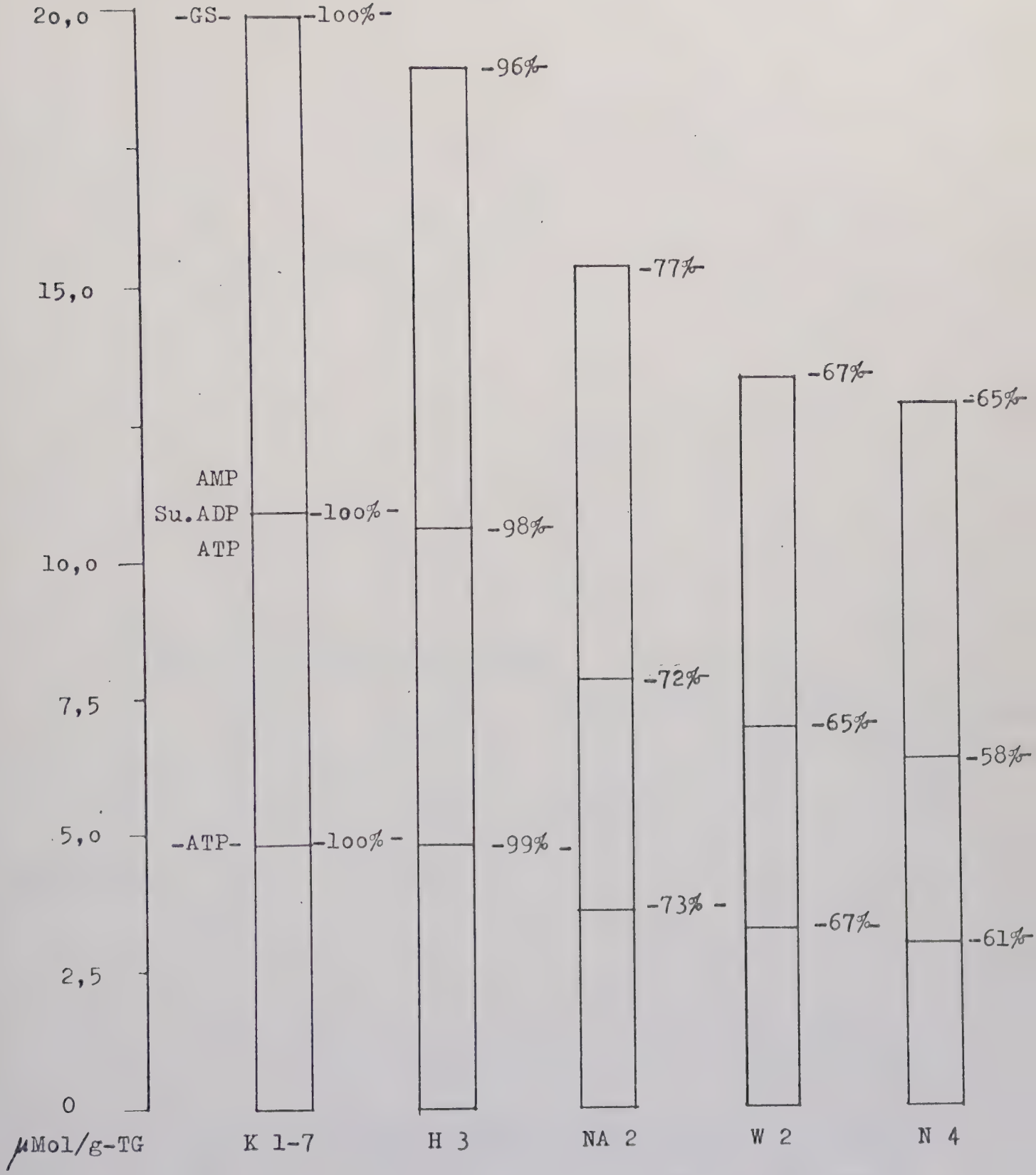


Abb. 12: Gesamtsumme der Nucleotide (GS), Summe von AMP+ADP+ATP und ATP-Werte in Abhängigkeit der vor Bestrahlung applizierten Pharmaka.
Angaben in Prozent (%) der unbestrahlten Kontrollen.
Roentgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden (vergl.Tab.4).

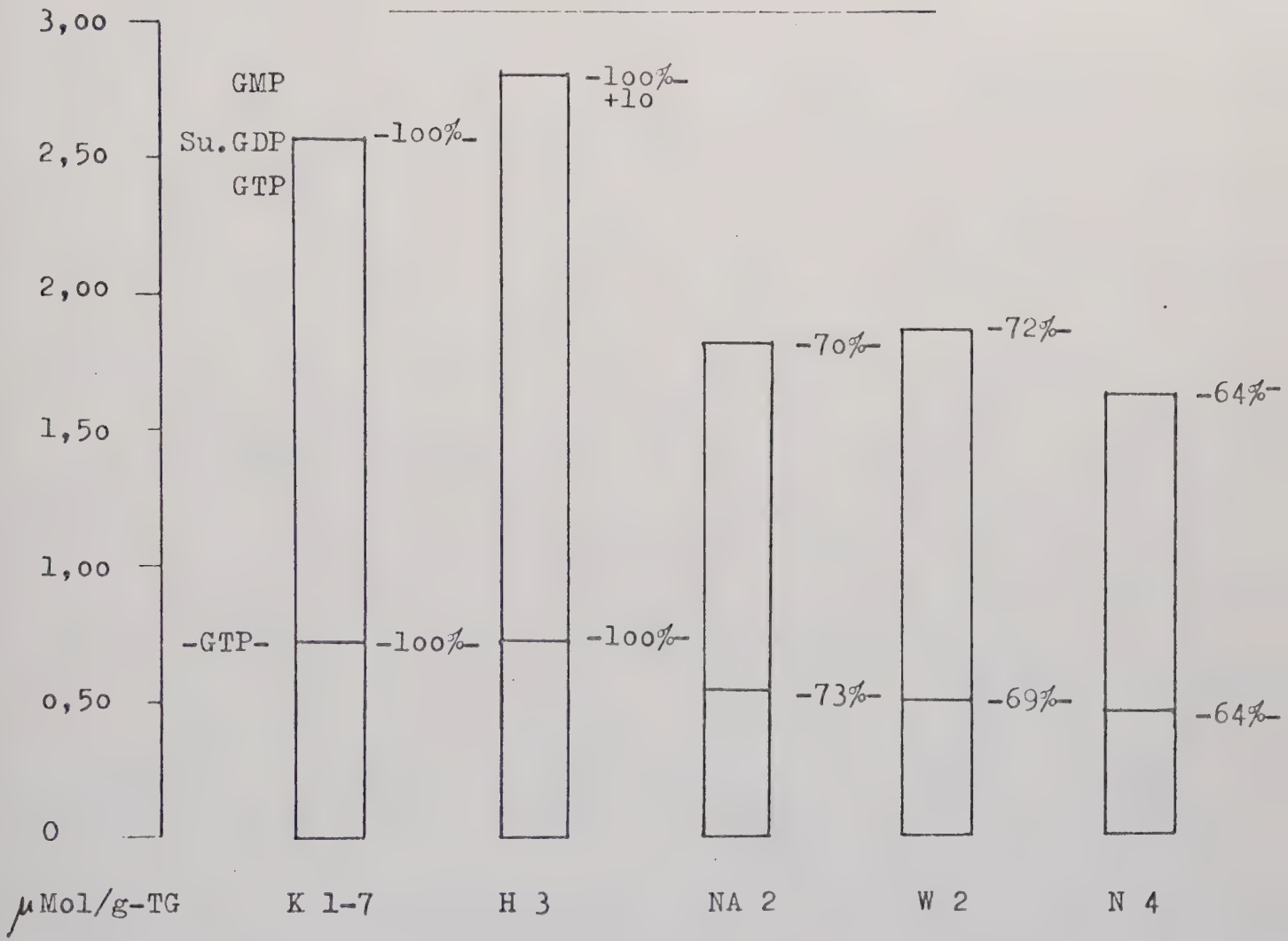


Abb. 13: Summe von GMP+GDP+GTP und GTP-Werte in Abhängigkeit der vor der Bestrahlung applizierten Pharmaka. Angaben in Prozent der unbestrahlten Kontrollen. Roentgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden (vergl. Tab. 4).

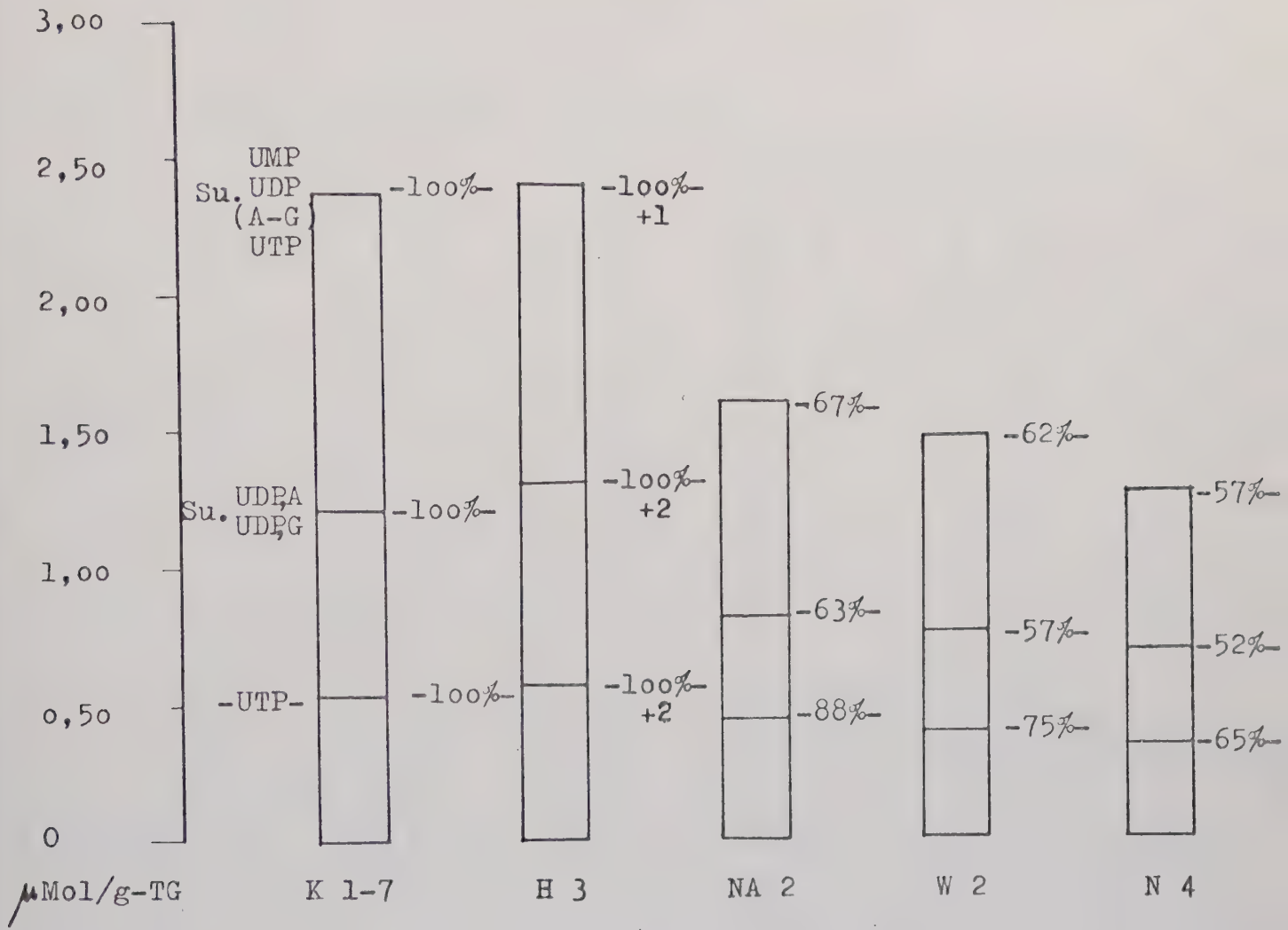


Abb. 14: Summen UMP+UDP(A/G)+UTP, UDP-A+UDP-G und die UTP-Werte in Abhängigkeit der vor der Bestrahlung applizierten Pharmaka.
Angaben in Prozent der unbestrahlten Kontrollen. Roentgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden (vergl. Tab. 4).

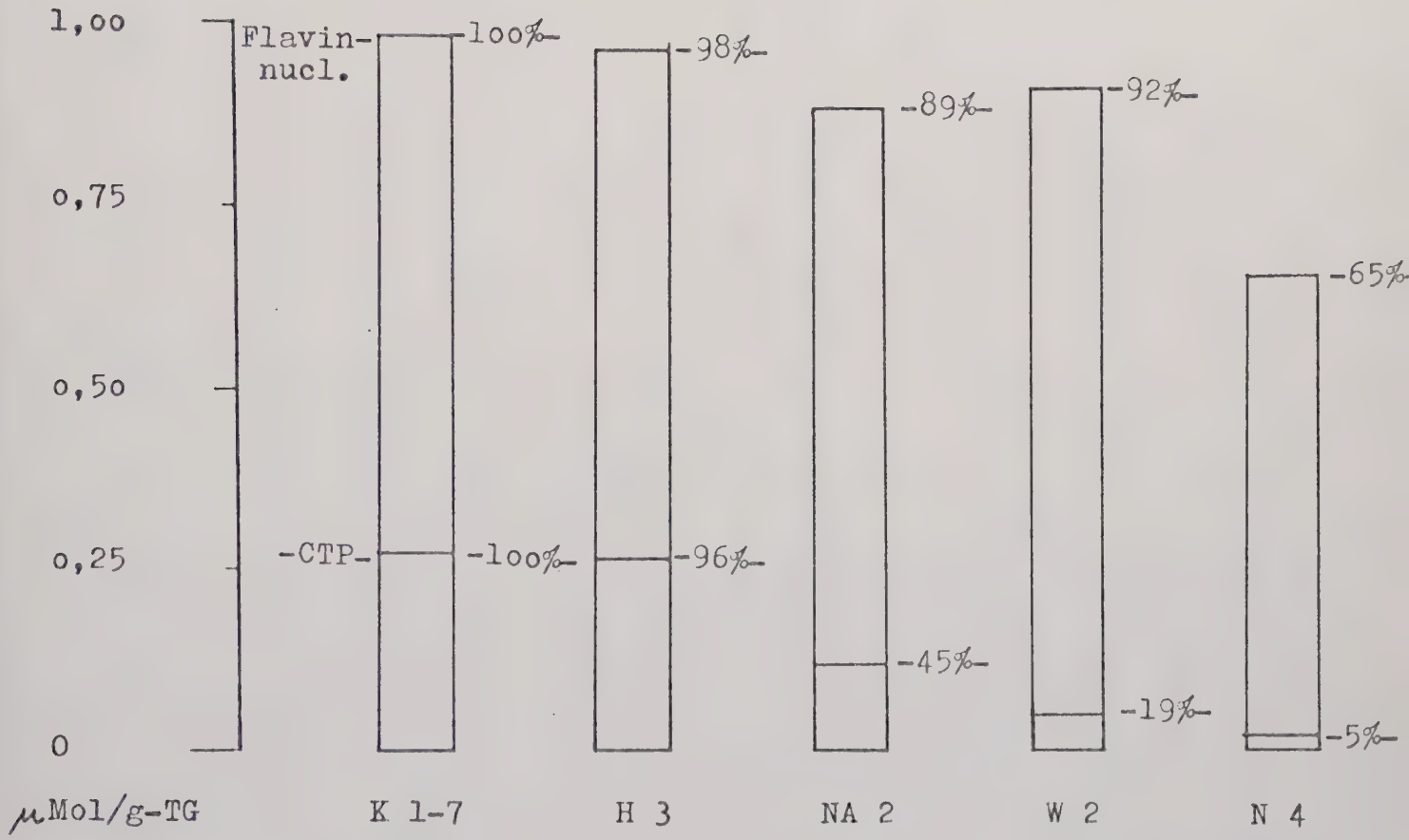


Abb. 15: Flavinnucleotide und CTP-Werte in Abhängigkeit der vor der Bestrahlung applizierten Pharmaka.
Angaben in Prozent der unbestrahlten Kontrollen. Roentgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden. (vergl. Tab. 4).

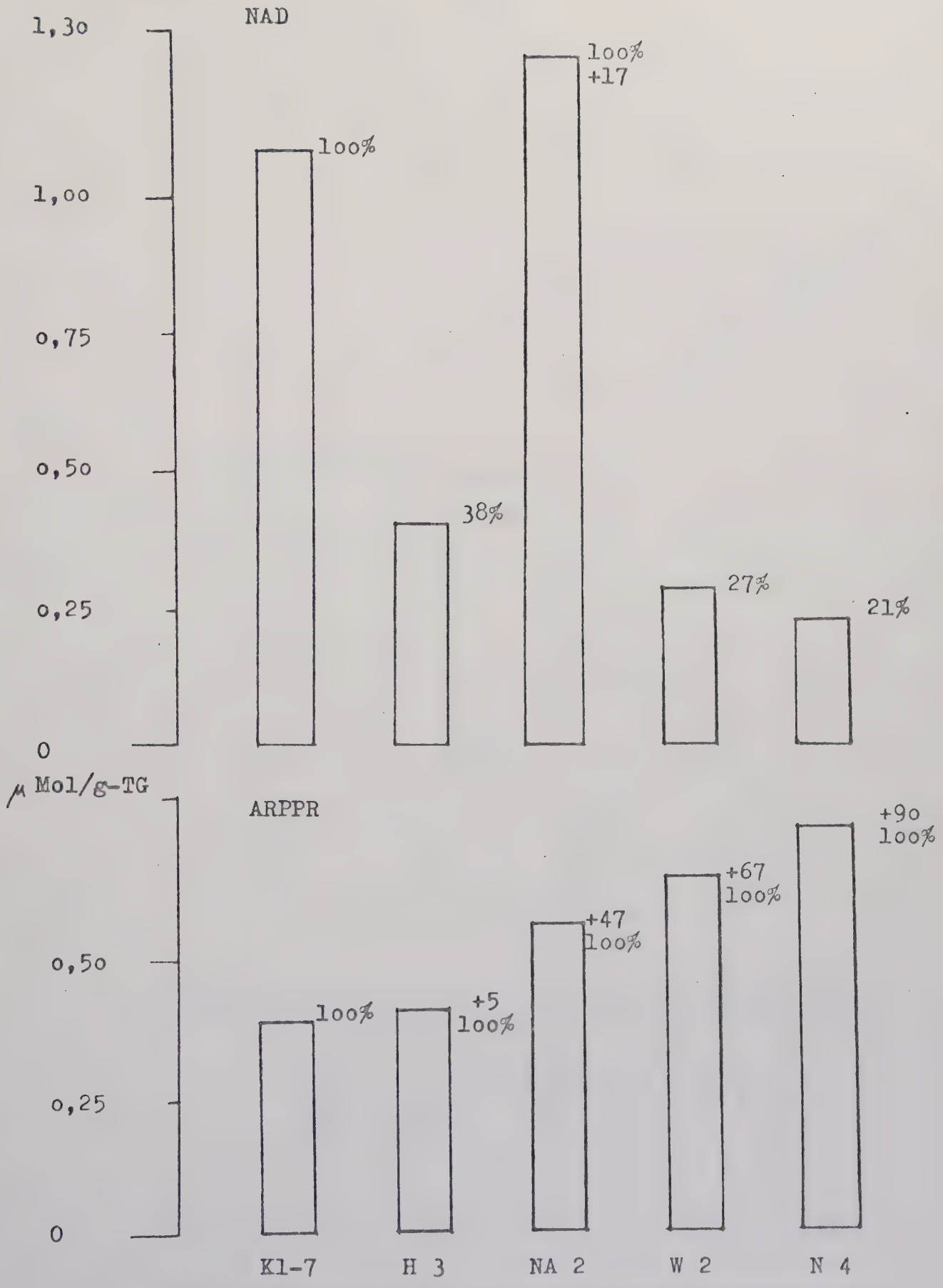


Abb. 16: NAD und ARPPR in Abhängigkeit der vor der Bestrahlung applizierten Pharmaka.
Angaben in Prozent der unbestrahlten Kontrollen. Roentgendosis 3ooo R, Manifestationszeit 48 Stunden (vergl. Tab. 4).

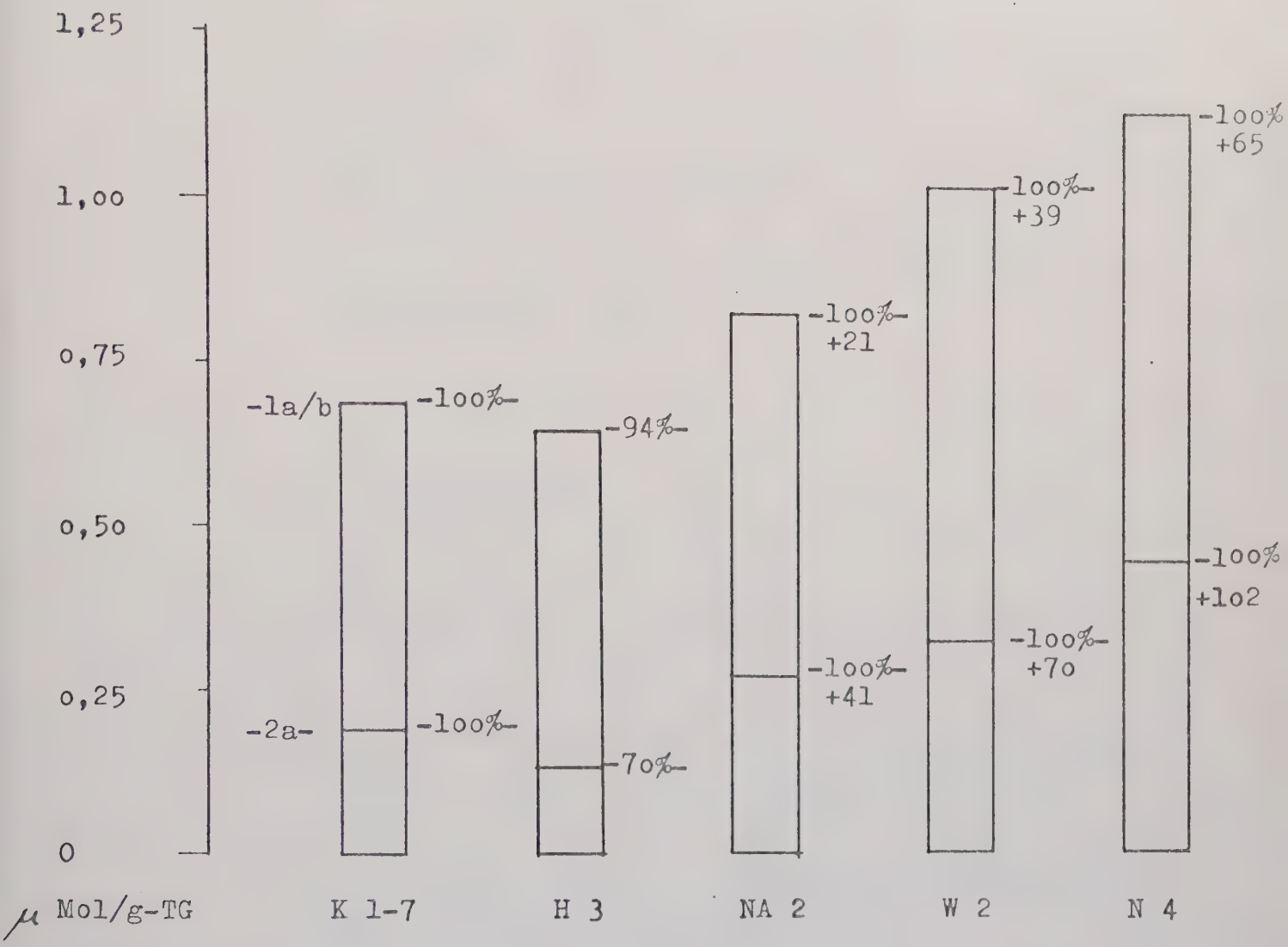


Abb. 17: Summe von Adenin, Adenosin, freiem Nicotinamid (1a/b) und Uridin (2a) in Abhängigkeit der vor der Bestrahlung applizierten Pharmaka.
Angaben in Prozent der unbestrahlten Kontrollen.
Roentgendosis 3000 R, Manifestationszeit 48 Stunden (vergl. Tab. 4).

D. DISKUSSION

Um die komplexe Folge von Prozessen, die nach Absorption von energiereichen Strahlen zu einem biologischen Schaden führt, überschaubarer und der Diskussion zugänglicher zu machen, wurde sie von PLATZMAN (1958, 1962) in folgende charakteristische, zeitliche Abschnitte aufgeteilt:

Physikalische Phase:	Dauer 10^{-13} sec.
Physikochemische Phase:	Dauer 10^{-10} sec.
chemische Phase:	Dauer 10^{-6} sec.
biologische Phase:	Dauer bis zu mehreren Jahren.

Es ist klar, daß wir uns bei der Untersuchung biochemischer Strahlenwirkung in der letztgenannten Phase befinden, in welcher die Auswirkungen der während der chemischen Phase entstandenen molekularen Veränderungen zum Tragen kommen.

Nach LANGENDORFF (1960) führen energiereiche Strahlen nur dann zu Zellreaktionen, wenn bestimmte, für das Leben und die Funktion der Zelle wichtige Makromoleküle durch die Energieabsorption in ihrer Konfiguration verändert werden. Er nimmt an, daß es sich bei solchen Makromolekülen meist um Fermentmoleküle

handelt. Erstaunlich ist die Tatsache, daß die Energiemenge, die von einzelnen Geweben unter Bestrahlung mit einigen Hundert R aufgenommen wird und von der man annehmen könnte, daß sie ein Versuchstier zu töten vermag, in Wirklichkeit gering ist und chemische Umwandlungen nur in einigen Hundert Molekülen eines μm^3 bewirkt (GRAY et al., 1954; MANOJLOV, 1966).

Die Beschreibung des Entstehens der molekularen Veränderungen ist nicht Aufgabe dieser Arbeit. Es sollen lediglich die biochemischen Veränderungen und von diesen nur die des Energie- und Nucleotidstoffwechsels beschrieben und diskutiert werden. In diesem Zusammenhang haben wir uns auch mit den Veränderungen des Glykogens zu befassen, die in den meisten Fällen histologisch bzw. histochemisch nachgewiesen worden sind und den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit darstellen.

I. Histologie, Histochemie und Glykogen.

Licht-mikroskopische Untersuchungen an bestrahlten Hirngeweben verschiedener Tiere erbringen den Befund der verstärkten Kapillarpermeabilität des Hirngefäßsystems (Lit. bei BERG u. LINDGREN, 1958; FRANKE, 1961/63; SCHÜMMELFELDER, 1962). Die Steigerung der Kapillarpermeabilität führt zu einem Hydrops der Astrocyten.

Sie speichern dann vermehrt fluoresceinmarkierte Aminosäuren (KLATZO et al., 1962, 1965). Nach Applikation höherer Dosen von Röntgenstrahlen (2ooo, 3ooo und 4ooo R) sind im Lichtmikroskop pyknotische Ganglienzellen in der Groß- und Kleinhirnrinde des Meerschweinchens zu sehen. Die Zellen liegen verstreut und verteilen sich besonders auf das Stratum granulosum, die Purkinje-Zellschicht und den Cortex des Großhirns (LIERSE et al., 1965).

In den letzten Jahren sind diese Befunde durch Untersuchungen im ultrastrukturellen Bereich ergänzt worden. So berichten FRANKE und LIERSE (1967) über Frühreaktionen des Rattengehirns 24 Stunden nach Anwendung einer Einzeitkopfbestrahlung mit 2oo KV Röntgenstrahlen in verschiedenen Dosisbereichen. Nach 100 R kommt es zur Veränderung der Zellorganellen der Kapillarendothelien: gesteigerte Mikropinocytose, Schwellung des Ergastoplasmas und seine Vakuolisierung. Dabei bleiben die Ribosomen unverändert, ebenfalls die Träger der Atmungsfermente, die Mitochondrien. Nach 500 R oder 750 R findet sich in den Endothelzellen ein generalisiertes Oedem. Die ergastoplasmatischen Schläuche reißen ein und ergießen ihren Inhalt in das Cytoplasma. Im Ergastoplasma ist nun kein Ribosomenbesatz mehr vorhanden; die Mitochondrien werden unter Verlust ihrer Leistenstruktur zu Vesikeln. Gleichzeitig liegt ein Hydrops der perikapillären

Astrocyten vor. Nach 750 und 1000 R schrumpfen die Oligodendrocyten, d.h. ihr Cytoplasma verdichtet sich. Nach 1ooo R intensivieren sich die Veränderungen der Astroglia; ihre Zellmembranen können zerreißen. Zerstörte Marklamellen werden zum Teil von Atrocyten fermentativ abgebaut. Der extrazelluläre Raum der weißen Substanz ist oedematös erweitert.

Diesen morphologischen Untersuchungen gehen eine Reihe histochemischer Befunde parallel. LIERSE et al. (1965) sehen 24 Stunden nach 500 R (2oo KV - Röntgenstrahlen) PAS-positive Granula in den Astro- und Oligodendrocyten des Meerschweinchen-Cortex, vor allem im Bereich des Sulcus centralis und in der Frontalgegend. Da nach Amylaseeinwirkung nicht alle PAS-positiven Granula abgebaut werden, vermuten sie neben Glykogen noch saure Mukopolysaccharide und Mukoproteide. Nach 1000 R und 24 Stunden Manifestationszeit finden FRANKE und LIERSE (1965) Glykogen, Mukopolysaccharide und Mukoproteide im gesamten Cortex, besonders in der Lamina quadrigemina und in den Gliazellen der weißen Substanz der Hemisphären vermehrt. In der Rinde des Hippocampus sind die Reaktionen negativ. Dosen von 2ooo R und 3ooo R führen zu generalisierten Reaktionen in allen Hirnabschnitten; auch in der Hippocampusrinde und in allen Schichten des Kleinhirns, besonders im Stratum granulosum. In den Glia- und Ganglienzellen der Groß- und Kleinhirnrinde sind

Glykogen, Mukopolysaccharide und Mukoproteide erst nach 2ooo und 3ooo R nachweisbar. Bei der Ratte finden BROWNSON et al. (1963) elektronenmikroskopisch Glykogeneinlagerungen in Oligodendrocyten bei einer Dosisleistung von 600 R/min und 930 R/min (Röntgenstrahlen) und einer Gesamtdosis von 3000 R.

Alle genannten Autoren weisen die nach Röntgenbestrahlung im Rattengehirn auftretenden PAS-positiven Granula als Glykogen aus, da sie sich mit Amylase abbauen lassen. Hinter der Vermehrung des Glykogens und den Mukopolysaccharidablagerungen in Glia- und Ganglienzellen vermuten LIERSE und Mitarb. (1965) erhebliche Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel des Rattengehirns, da die Gliazellen in diesen einbezogen sind (FRIEDE, 1954; OKSCHE, 1958). Gestützt auf ihre Ergebnisse sehen LIERSE und Mitarb. in der vermehrten Glykogenablagerung eine durch die Strahlung hervorgerufene verminderte Verbrennungsrate der Kohlenhydrate bei normalem Angebot. Als initiale Ursache vermuten sie strahleninduzierte Enzymschäden in der Nervenzelle.

Welche Bedeutung dem Glykogen im Gehirn zukommt, ist noch nicht völlig geklärt. Für den Energiestoffwechsel des Gehirns spielt es jedenfalls nur eine untergeordnete Rolle, wie folgende Zahlenbeispiele zeigen:

Die Umsatzrate der Glucose ist etwa 100 mal größer als die des Glykogens (berechnet nach Angaben von GEY, 1956; KLEINZELLER und RYBOVA, 1957; LE BARON, 1955). Selbst bei gleicher Umsatzrate könnte Glykogen mit einem Gehalt von etwa 1o8 mg/1oo g (KRIVANEK, 1958) bei einer Umsatzrate von 1o8o mg/1oo g/h Glucose (berechnet nach Angaben von COXON, 1970) nur höchstens 6 min den Energiebedarf des Rattengehirns aufrecht erhalten. Aus Veränderungen im Glykogengehalt lassen sich daher noch keine Rückschlüsse auf Veränderungen des Energiestoffwechsels ziehen. Hierzu muß man den Glucosestoffwechsel und den der energiereichen Nucleotide selbst untersuchen.

Da einzelne Nucleotide, wie UDP-G und c-AMP (cyclisches AMP) am Stoffwechsel des Glykogens beteiligt sind, könnten sich hier Zusammenhänge mit Veränderungen des Glykogengehalts ergeben. UDP-G ist an der Glykogensynthese beteiligt, das c-AMP über die Aktivierung der Phosphorylase an seinem Abbau. Mit unserer Methode konnten wir

wohl das UDP-G, nicht aber das c-AMP erfassen.

Wie unsere Befunde zeigen (Tab. 3 - 5), ist die UDP-G-Fraktion erst ab 2000 R deutlich vermindert. Bei 1000 R ist lediglich bei den Barbiturat-Versuchen eine leichte Abnahme zu verzeichnen. Gleichsinnige, aber noch deutlichere Veränderungen sind beim UTP zu erkennen, das wiederum für die Bildung des UDP-G notwendig ist. Erst bei relativ hohen Strahlendosen können wir also eine Störung in der Glykogensynthese annehmen. Da aber von den oben genannten Autoren eine Glykogenvermehrung bereits ab 1000 R gefunden worden ist, muß der Abbau des Glykogens mehr geschädigt sein als sein Aufbau. An der Vorstufe des c-AMP, dem ATP, ist dies auch erst ab 2000 R deutlich zu erkennen, so daß geschlossen werden kann, daß die Störung an denjenigen Fermenten angreift, die zur Freisetzung der Glucose aus Glykogen notwendig sind, z.B. an der Cyclase, die das c-AMP aus ATP bildet, oder an der Phosphorylase (s.a. CHERKASOVA et al., 1965) selbst.

II. Energiestoffwechsel.

Der Energiebedarf des menschlichen Gehirns ist außerordentlich hoch; ungefähr ein Viertel des durchschnittlichen Grundumsatzes in Ruhe. Entsprechend hoch ist der Sauerstoffverbrauch; er beträgt ungefähr 2o - 25 % des Gesamtverbrauchs des Körpers. Damit liegt das Gehirn bezüglich der Intensität des Atmungsstoffwechsels an der Spitze aller Organe (MC ILWAIN , 1966). Der Hauptenergielieferant des Gehirns ist die Glucose, von der täglich etwa 11o - 12o g verbraucht werden. Die große Bedeutung der Kohlenhydrate für die Energiegewinnung drückt sich außerdem in einer großen arteriovenösen Sauerstoff- und Glucosedifferenz und in einem respiratorischen Quotienten von annähernd 1 aus (Lit. s. KANIG, 1968). Der oxydative Abbau der Glucose führt zur Bildung energiereicher Nucleotide, deren Konzentration durch zentral hemmende oder zentral erregende Pharmaka beeinflußt werden kann (KANIG und KORANSKY, 1961).

Eine strahleninduzierte Störung im Kohlenhydratstoffwechsel, wie sie hinter einem Glykogenanstieg im Gehirn vermutet wird, dürfte für den Energiestoffwechsel nicht ohne Folgen bleiben. Da bis jetzt keine eingehenderen Untersuchungen über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach Röntgenbestrahlung vorliegen, muß auf die

biochemischen Ergebnisse, die verschiedene Autoren in diesem Stoffwechselbereich nach Bestrahlung anderer Organe oder nach Ganzkörperbestrahlung ermittelt haben, eingegangen werden.

Der Energiestoffwechsel spielt sich im wesentlichen in den Mitochondrien ab. Hier werden mit Hilfe des Citrat-Cyclus (aerober Stoffwechsel) und der oxydativen Phosphorylierung die energiereichen Nucleotide ATP und GTP gebildet.

Eine Bestrahlung von Mitochondrien aus Milz oder Thymus mit 200 KV Röntgenstrahlen führte zu einem Aktivitätsabfall der Succinat-Dehydrogenase, der NADH-Cytochrom-c-Reductase und der Dehydrogenasen langkettiger Fettsäuren (WALDSCHMIDT, 1965). Eine Ganzkörperbestrahlung von Mäusen mit 600 R bewirkte hingegen in den Lebermitochondrien bis zu 12 Tagen p.r. keine Veränderungen der NADH-Cytochrom-c-Reductase (WALDSCHMIDT, 1967). Zu diesem Befund paßt, daß der Citrat-Cyclus im Lebergewebe nach subletalen bis letalen Strahlendosen offenbar nicht geschädigt wird (WALDSCHMIDT und KÖNNECKER, 1968). Mit kleinen Dosen wird der Umsatz durch den Citrat-Cyclus bis 24 Stunden p.r. sogar erhöht (KAY und ENTENMAN, 1959; WALTHER et al., 1968).

Im Gegensatz zu Befunden an Mitochondrien aus Thymus und Milz mit einer Röntgendosis von 1000 R konnten selbst nach Dosen von mehreren 1000 R keine verminderte oxydative Phosphorylierung in den Mitochondrien der Leber, der regenerierenden Leber oder von mehreren transplantablen Tumoren der Maus bei Inkubation mit Succinat beobachtet werden (STREFFER, 1969). HALL et al. (1963) fanden dagegen nach Ganzkörperbestrahlung von Ratten mit 840 R eine leichte Erniedrigung des P/O-Quotienten, wenn Lebermitochondrien mit Pyruvat, ß-Hydroxybutyrat, Citrat oder Glutamat inkubiert wurden. 24 Stunden p.r. waren die gemessenen Werte allerdings wieder normal.

Ebenso wie der Citrat-Cyclus hat sich die Atmung von Zellen und isolierten Mitochondrien als relativ strahlenresistenter Prozeß erwiesen. Bei Ehrlich-Ascites-Tumorzellen nahm zwar die anaerobe Glykolyse mit steigender Strahlendosis ab, die aerobe Glykolyse und die Atmung wurden hingegen bis zu 200 kR nicht erniedrigt. Bei Ganzkörperbestrahlung mit 500 - 1000 R war nur die Atmung im lymphatischen Gewebe vermindert, in Niere, Leber und Gehirn dagegen nicht (STREFFER, 1969). Nach Bestrahlung von Kaninchenköpfen mit 1000 - 3000 R stieg die Sauerstoff-Spannung im Gewebe drastisch an.

Dies wird auf eine Reduktion der oxydativen Prozesse zurückgeführt (SNEZHKO, 1960). Auf der anderen Seite konnte in Mäusegehirnen bei Dosen bis zu 19.000 R keine Änderung der Atmung festgestellt werden (HALL et al., 1963).

Notwendig sowohl für den anaeroben als auch für den aeroben Glucoseabbau (einschließlich der Endoxydation) ist das Wasserstoff- bzw. Elektronen- übertragende System NAD^+-NADH. Wie verhält es sich unter Einwirkung ionisierender Strahlen ?

Röntgenstrahlen von 1500 R bewirkten bei Thymocyten von Ratten einen NAD-Abfall um mehr als 60 % (CAMPAGNARI et al.,1966). Eine Bestrahlung von Ascites-Tumorzellen führte nicht nur zu einer Erniedrigung des NAD-Gehalts sondern auch der DNS-Synthese. Dieser Effekt ließ sich mit Nicotinamid aufheben. Die Ursache des NAD-Abfalls wird in einem Austritt von Nicotinamid aus den Zellen gesehen (HILZ et al., 1962). Aber nicht nur in Ehrlich-Ascites-Tumorzellen sondern auch in Thymocyten und in Lebergewebe von Mäusen nahm der NAD-Gehalt nach Bestrahlung ab. Der Umsatz von NAD^+ ist zwar erhöht, jedoch überwiegt der Abbau durch die NAD-Nucleosidase. Dies ist nach Strahlendosen von mehr als 750 R der Fall (STREFFER, 1968). MAASS et al. (1963) nehmen an, daß der Abfall des NAD-Gehalts nach Bestrahlung von Yoshida-Ascites-Sarkomzellen mit mehr als 5000 R die Erniedrigung der

anaeroben Glykolyse bewirkt, da der Elektronenacceptor (NAD^+) bei der Dehydrierung des Phosphoglycerinaldehyds nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht.

Da der NAD-Abfall den Glucoseabbau hemmt und die Atmung außerdem zum Teil ohne die Phosphorylierungsprozesse abläuft, resultiert daraus eine Erniedrigung des ATP (PÜTTNER, 1961). Auch aus anderen Arbeiten geht hervor, daß nach Bestrahlung die Geschwindigkeit der ATP-Synthese absinkt, besonders in strahlenempfindlichen Organen. Da umgekehrt die Aktivität der ATP-ase ansteigt, resultiert ein Abfall der ATP-Konzentration (MAASS, 1960; MANOJLOV et al., 1962). Ganzkörperbestrahlung von Ratten mit 1400 R verursachte bereits 1 Std. p.r. im Lebergewebe einen Abfall des ATP-Gehalts bei gleichzeitiger Erhöhung des AMP-Gehalts und bei unveränderter ADP-Konzentration (ZICHA et al., 1968). Zu späteren Zeiten p.r. normalisierte sich der Adenin-Nucleotidgehalt wieder. Im Skelettmuskel der Maus konnten einige Stunden nach Ganzkörperbestrahlung selbst mit Dosen von mehreren Tausend R keine Veränderungen des ATP-Gehalts beobachtet werden (ORD und STOCKEN, 1961). Dagegen ließ sich in den lymphatischen Geweben eine Abnahme der ATP-Konzentration feststellen (zit.n. STREFFER, 1969).

Aus den angeführten, nicht immer in Übereinstimmung zu bringenden Ergebnissen läßt sich der Trend erkennen, daß NAD auf Bestrahlung offenbar empfindlicher reagiert als die oxydative Phosphorylierung und die damit verbundene Bildung energiereicher Nucleotide, und daß sich eine Abnahme der NAD-Konzentration eher auf die anaerobe Glykolyse auswirkt als auf den oxydativen Endabbau. Erst bei höherer Strahlenbelastung wird dieser mitbetroffen. Hirn und Skelettmuskel, die einen besonders hohen Energiestoffwechsel aufweisen, scheinen in dieser Hinsicht besonders strahlenresistent zu sein.

Auch unsere Untersuchungen an bestrahlten Rattengehirnen zeigen, daß der NAD-Gehalt empfindlicher reagiert als der von ATP und GTP. Die Erniedrigung ist abhängig von der Strahlendosis. Eine Abhängigkeit von der Manifestationszeit läßt sich nur beim ATP erkennen (Abb. 3). NAD hingegen hat seinen Tiefpunkt bei 48 Stunden (Abb. 9).

Die Abnahme der Nucleosid-Triphosphate entspricht aber nicht vollständig einer Zunahme der Nucleosid-Di- und Monophosphate, so daß eine Abnahme der Summe der drei Phosphorylierungsstufen resultiert. Da auch die Spaltprodukte der Nucleotide keine entsprechende Zunahme zeigen, kann geschlossen werden, daß die Neusynthese der Nucleotide gestört ist.

III. Variation der Strahlenempfindlichkeit.

Es besteht kein Zweifel, daß die Erforschung des Wirkungsmechanismus von Schutz- und Sensibilisierungsstoffen zu den wichtigsten Aufgaben der molekularen Strahlenbiologie gehört; man ist aber trotz zahlreicher Experimente noch nicht über das Anfangsstadium des Verständnisses hinaus gelangt (DERTINGER und JUNG, 1969). Mehr Verständnis hoffen wir zu erreichen, wenn wir die biochemischen Veränderungen nach Bestrahlung relativ resistenter und relativ sensibler Gewebe und deren Beeinflussung durch bestimmte Substanzen untersuchen. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns auf das relativ strahlenresistente Nervengewebe beschränkt, das sich - wie bereits ausgeführt - auch in seinem Stoffwechsel in mancherlei Hinsicht von anderen Geweben unterscheidet.

a. Sauerstoff.

Nach DERTINGER und JUNG (1969) hat der erstmals von HOLTHUSEN (1921) beobachtete Sauerstoffeffekt (Steigerung der Strahlenwirkung) meist mehr Verwirrung als Erkenntnis gestiftet. Es gibt daher für ihn auch noch keine befriedigende Theorie.

Enyzme geben z.B. in trockenem Zustand einen O_2-Sensibilisierungsfaktor von 1,5 - 2; in wässrigen Lösungen hingegen ist nur eine geringe oder überhaupt keine Sensibilisierung zu erkennen; in manchen Fällen läßt sich sogar eine Schutzwirkung des

O_2 beobachten. Ganz anders verhalten sich die Enzyme aber bei Bestrahlung in der lebenden Zelle; hier ergibt sich ein Sensibilisierungsfaktor von 3 und darüber (DERTINGER und JUNG, 1969). Auch mit Zellbrei erhält man das gleiche Resultat (HUTCHINSON, 1961). Es müssen daher in der Zelle Substanzen vorhanden sein, die für die O_2-Sensibilisierung verantwortlich sind. Nach DERTINGER und JUNG (1969) beruht der Effekt wahrscheinlich nicht auf einer echten Sensibilisierung sondern auf einer Verhinderung von Restitutionsmechanismen.

Bei Verminderung der O_2-Spannung im Gewebe (z.B. bei Hypoxie) tritt der umgekehrte Effekt auf, nämlich eine Herabsetzung der Strahlenempfindlichkeit; diese soll in Tumoren weniger ausgeprägt sein als in Normalgewebe (CLAPP et al., 1965).

Nach ZEMAN (1964) sind es vor allem die Änderungen in relativ niedrigen O_2-Druckbereichen, die die Strahlensensibilität modifizieren. Dies soll besonders für das Nervengewebe gelten, dessen intracelluläre O_2-Partialdrucke gerade in diesem Bereich liegen. Die Gefäßwandzelle ist den höchsten O_2-Drucken ausgesetzt, wogegen die neuronalen Perikarya am Fuße des O_2-Gefälles liegen und deshalb durch eine Strahlenwirkung weniger benachteiligt sind. Die Gliazellen haben denselben O_2-Druck wie die

Endothelien, denen sie direkt anliegen. Daher kommt es hier zu mehr oder weniger reinen Markschädigungen. Fehlende bzw. verminderte Zellmauserung und das O_2-Druckgefälle sollen also dem Nervengewebe mit Ausnahme einiger Hypothalamuskerne eine relativ hohe Strahlenresistenz verleihen, wogegen dieselben Faktoren die Strahlensensibilität des Gefäßapparates und der Markscheidenglia fördern sollen (ZEMAN, 1964).

Etwa umgekehrt proportional zum O_2-Druck der verschiedenen Zelltypen im Gehirn geht deren Atmungsaktivität. So entfallen im cerebralen Cortex 7o % der Atmung auf die Neuronen (HELLER und ELLIOTT, 1955). Die Intensität der Atmung im Hirngewebe ist weiterhin abhängig vom Funktionszustand des Gehirns. So geht aus Untersuchungen an Gehirnen verschiedener Spezies in vivo und in vitro hervor, daß die O_2-Aufnahme mit zunehmender Erregung des Gehirns ansteigt (GEIGER und MAGNES, 1947; KETY et al., 1948; SCHMIDT et al., 1945). Auch SHAPOT (1957) kommt aufgrund seiner Ergebnisse über den ATP-ADP-Gehalt zu der Auffassung, daß die Gewebsatmung des Gehirns durch Erregung stimuliert, durch Dämpfung aber reduziert wird. Narcotica, z.B. Pentobarbital (Nembutal$^{(R)}$), hemmen die O_2-Aufnahme des Gehirns in vivo (GRENELL und DAVIES, 1950) und in vitro (WEBB und ELLIOTT, 1951).

Wenn es richtig ist, daß der D_2-Druck im Hirngewebe mit zunehmender Intensität der Gewebsatmung abnimmt und vice versa, dann müßten erregende Mittel die Strahlenresistenz und dämpfende Mittel die Strahlensensibilität fördern. Aus unseren Untersuchungen geht dies auch tatsächlich hervor: Bestrahlung nach Vorbehandlung mit Harmin zeigt die geringsten, Bestrahlung unter Nembutalnarkose die stärksten Veränderungen im Nucleotidstoffwechsel (Abb. 12 - 17). Jedoch können für diese Ergebnisse möglicherweise noch andere Faktoren verantwortlich gemacht werden, wie im folgenden Kapitel ausgeführt werden wird.

b. Stoffwechselanregung und -dämpfung.

Eine Stoffwechselanregung mit Thyroxin soll die Strahlenwirkung erheblich verstärken, desgleichen eine indirekte Stoffwechselanregung über eine Hyperthermie durch Infrarotbestrahlung. Dagegen sollen Phenothiazinderivate über eine Verminderung der Stoffwechselaktivität die Strahlenresistenz erhöhen (Lit. bei BRAUN und HORNUNG, 1966; WENDT, (1964).

Injektionen von Insulin und Glucose sollen die Strahlenempfindlichkeit von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen erhöhen (ARDENNE, 1968; BIAGLOW und HYMER, 1969); Adrenalin-Infusionen in die A. renalis sollen strahlentherapiertes Nierengewebe vor Strahlenschäden bewahren (STECKEL, 1969).

Wie diese wenigen Beispiele aus der Literatur zeigen, sind die Befunde schwer in Übereinstimmung zu bringen und widersprechen zum Teil unseren Ergebnissen. Eines scheint sich jedoch zu bestätigen, nämlich daß direkt oder indirekt adrenergisch wirkende Mittel, wie das erwähnte Adrenalin und das von uns untersuchte Harmin, die Strahlenresistenz erhöhen. Auch von einem anderen zentral anregenden Mittel, Pemolin bzw. Magnesium-Pemolin, ist ein eindeutiger Schutzeffekt auf die Überlebenszeit von Mäusen beschrieben worden (LE VAN und HEBRON, 1968).

Harmin könnte als kurzfristiger Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (PLETSCHER, 1961) auch indirekt über die Anhäufung von Serotonin wirken; denn es ist bekannt, daß dieses Monoamin eine erhebliche Resistenzsteigerung gegenüber ionisierenden Strahlen

bei Säugetieren bewirkt (STREFFER, 1969). Es sei darauf hingewiesen, daß die Bestrahlung selbst (z.B. Ganzkörperbestrahlung der Ratte mit 900 R) eine Freisetzung des Serotonins und einen nachfolgenden Abfall seiner Konzentration im Gehirn hervorruft. Eine Vorbehandlung mit dem langfristigen MAO-Hemmer Iproniacid ließ nach Bestrahlung nur die durch den MAO-Hemmer selbst hervorgerufenen Veränderungen im Serotonin- und 5-Hydroxyindolessigsäure-Gehalt erkennen (PALAIC und SUPEK, 1965).

Ob der von uns beobachtete Strahlenschutzeffekt des Harmins auf die Erregung (und damit auf die Stoffwechselsteigerung) oder auf die Anhäufung von Serotonin oder auf seine besondere chemische Struktur zurückzuführen ist, muß durch weitere Untersuchungen mit anderen zentral erregenden Substanzen, MAO-Hemmern und Harman-Derivaten geklärt werden.

Es fällt auf, daß Harmin und Serotonin Strukturähnlichkeit besitzen (s. Abb. 2); gemeinsam ist ihnen der Indolkern. Eine andere Substanz, die ebenfalls den Indolkern aufweist und als Strahlenschutzstoff erkannt worden ist (erstmals von LANGENDORFF et al. 1954), stellt das Reserpin dar. Auch bei dieser Substanz könnten aber indirekte Effekte vorliegen, abhängig davon, ob die Bestrahlung im Zeitpunkt der Serotoninfreisetzung oder

der Serotoninverarmung erfolgt. Im erstgenannten Fall wäre mit einem Schutzeffekt, im zweiten mit einer Strahlensensibilisierung zu rechnen.

Reserpin gehört aber auch zu den zentral dämpfenden (neuroleptischen) Substanzen, die u.a. die Körpertemperatur senken. Dies soll wiederum zu einer Erhöhung der Strahlenresistenz führen (HOLTHUSEN, 1921; HECKMANN und KÜNKEL, 1960; KÜNKEL, 1959). Ein Strahlenschutzeffekt konnte auch mit dem ebenfalls die Körpertemperatur senkenden Cocktail lytique (Megaphen(R), Atosil(R), Dolantin(R)) oder mit Megaphen allein festgestellt werden (KOCH et al., 1967). Eine Strahlenschutzwirkung durch Nembutalnarkose ist hingegen umstritten (KOCH et al., 1967; LINDOP und ROTBLATT, 1963; MACK und FIGGE, 1952). Unsere Untersuchungen an Rattengehirnen zeigen, daß eine Bestrahlung unter Nembutalnarkose die größten Veränderungen im Nucleotidstoffwechsel aufweist, die Strahlensensibilität also verstärkt. Wenn dieser Effekt auf eine Senkung der Körpertemperatur oder auf eine Dämpfung des Energiestoffwechsels zurückzuführen wäre, dann müßte auch nach Megaphenvorbehandlung eine Verstärkung der Strahlenwirkung auftreten. Bei Ganzkörperbestrahlung und Untersuchung in anderen Geweben ist jedoch das Gegenteil der Fall. Ob dies auch bei Fokalbestrahlung für das Gehirn zutrifft, müßte noch untersucht werden.

Die Vermutung, daß eine Stoffwechselsteigerung des Gehirns dessen Strahlenresistenz noch weiter steigert, eine Dämpfung des Stoffwechsels aber dessen Strahlensensibilität erhöht, ist also durch unsere bisherigen Untersuchungen noch nicht ausreichend belegt.

c. Nicotinsäureamid als Strahlenschutzstoff.

Wie bereits ausgeführt, ist bezüglich des Nucleotidstoffwechsels der auffälligste Befund in den eigenen und in den Untersuchungen anderer Autoren der NAD-Abfall unter Bestrahlung. Nach MITCHELL (1966) erfolgt der NAD-Verlust prinzipiell aus dem Kern der Zelle und wird begleitet durch eine Freisetzung der NAD-Nucleosidase aus Kern und Mitochondrien in das Cytoplasma.

Der Zusatz von Nicotinamid schützt vor gewissen Strahlenwirkungen. Wie bereits erwähnt, wird hierdurch z.B. der NAD-Abfall und die Beeinträchtigung der DNS-Synthese in Ascites-Tumorzellen aufgehoben, und zwar bei Strahlendosen bis zu 2o.ooo R (HILZ et al., 1962). Auch in bestrahlten Thymocytenkulturen werden die Zellen vor NAD- und Kaliumverlusten bewahrt (CAMPAGNARI et al., 1966). Nach KOCH und SEITER (1961) reduziert Nicotinamid zwar den lethalen Strahleneffekt von Ehrlich-Ascites-

Tumorzellen, aber nicht den lethalen Effekt nach Ganzkörperbestrahlung bei der Maus.

Bei unseren Versuchen konnten wir einen eindeutigen Schutzeffekt von Nicotinamid feststellen. Dieser erstreckt sich nicht nur auf den Abfall von NAD, dessen Gehalt sogar ansteigt, sondern auch auf den Abfall der anderen Nucleotide (Abb. 12 - 17). Hier sind die Nucleosid-Triphosphate, die Summen einzelner Nucleotidgruppen und die Gesamtsumme der Nucleotide weniger erniedrigt als ohne Vorbehandlung mit Nicotinamid. Wir können nicht entscheiden, ob dieser Effekt mit dem nicht erfolgten NAD-Abfall zu erklären ist, oder ob Nicotinamid einen direkten Strahlenschutzeffekt besitzt.

Von BURTON (1957) wurde beobachtet, daß 500 mg/kg Nicotinamid i.p. bei verschieden alten Ratten den NAD-Gehalt des Gehirns bis zu 50 % erhöhte, unabhängig von der Menge der vorhandenen NAD-Nucleosidase. Diese Erhöhung kann daher nicht allein mit einer Hemmung der NAD-Nucleosidase durch hohe Dosen Nicotinamid erklärt werden. Die Steigerung des NAD-Gehalts muß noch auf einem anderen Mechanismus beruhen. Auch unsere Untersuchungen zeigen, daß nach Vorbehandlung mit Nicotinamid das Spaltprodukt ARPPR unter Bestrahlung noch auf 47 % angestiegen ist, obwohl

die NAD-Konzentration sogar um 17 % höher ist als bei den Kontrollen. Der Anstieg des ARPPR ist allerdings 20 % niedriger als ohne Vorbehandlung mit Nicotinamid.
Ein Schutzeffekt des Nicotinamids auf den Abbau des NAD ist also nicht zu verkennen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die von anderen Autoren beobachtete, histochemisch nachweisbare Glykogenvermehrung im Gehirn nach Röntgenbestrahlung. Da aus diesem Befund von einigen Autoren auf eine Störung des Energiestoffwechsels geschlossen wurde, untersuchten wir mittels der Ionenaustausch-Chromatographie den Gehalt energiereicher und anderer Nucleotide des Rattengehirns nach Röntgenbestrahlung. Bei den Versuchen wurde nicht nur die Strahlendosis und die Manifestationszeit geändert, sondern die Bestrahlung wurde auch bei pharmakogen veränderter Hirnaktivität und nach Applikation des Strahlenschutzstoffs Nicotinamid durchgeführt.

Die Ergebnisse waren folgende:
Abhängig von der Strahlendosis und der Manifestationszeit nahmen die Nucleotide mehr oder weniger ab, am meisten die energiereichen Nucleosidtriphosphate und das NAD. Einige Abbauprodukte der Nucleotide nahmen dagegen zu. Da jedoch eine Abnahme der Summe aus allen Nucleotiden und allen Abbauprodukten resultierte, kann auf eine Störung in der Nucleotidsynthese geschlossen werden. Die Effekte waren bei Bestrahlung unter Nembutalnarkose am stärksten und nach Vorbehandlung mit dem zentral erregenden Harmin am

schwächsten ausgeprägt. Auch Vorbehandlung mit Nicotinamid ließ eine abgeschwächte Strahlenwirkung auf den Nucleotidstoffwechsel erkennen.

Die Ergebnisse werden zunächst im Zusammenhang mit den am Glykogenstoffwechsel beteiligten Nucleotiden diskutiert. Es wird gefolgert, daß der Abbau des Glykogens mehr geschädigt sein muß als sein Aufbau.

Aus den in der Literatur niedergelegten, nicht immer übereinstimmenden Befunden läßt sich schließen, daß der NAD-Stoffwechsel auf Bestrahlung empfindlicher reagiert als der der energiereichen Nucleosidtriphosphate. Durch unsere Ergebnisse wird diese Ansicht bestätigt, ebenso der Schutzeffekt von Nicotinamid auf den NAD-Abfall. Dieser kann jedoch nicht allein mit einer Hemmung der NAD-Nucleosidase erklärt werden.

Die Zunahme der Strahlenempfindlichkeit durch Nembutalnarkose einerseits und die Zunahme der Strahlenresistenz durch Harminapplikation andererseits wird einmal im Hinblick auf die Gewebsatmung (Sauerstoffverbrauch), zum anderen im Hinblick auf die Dämpfung bzw. Steigerung des Stoffwechsels diskutiert. Die Belege reichen jedoch nicht aus, um hierbei eindeutige Zusammenhänge zu erkennen. Der Strahlenschutzeffekt von Harmin kann auch ein direkter sein oder ein indirekter über eine Anhäufung von Serotonin.

schwächsten ausgeprägt. Auch Vorbehandlung mit Nicotinamid ließ eine abgeschwächte Strahlenwirkung auf den Nucleotidstoffwechsel erkennen.

Die Ergebnisse werden zunächst im Zusammenhang mit den am Glykogenstoffwechsel beteiligten Nucleotiden diskutiert. Es wird gefolgert, daß der Abbau des Glykogens mehr geschädigt sein muß als sein Aufbau.

Aus den in der Literatur niedergelegten, nicht immer übereinstimmenden Befunden läßt sich schließen, daß der NAD-Stoffwechsel auf Bestrahlung empfindlicher reagiert als der der energiereichen Nucleosidtriphosphate. Durch unsere Ergebnisse wird diese Ansicht bestätigt, ebenso der Schutzeffekt von Nicotinamid auf den NAD-Abfall. Dieser kann jedoch nicht allein mit einer Hemmung der NAD-Nucleosidase erklärt werden.

Die Zunahme der Strahlenempfindlichkeit durch Nembutalnarkose einerseits und die Zunahme der Strahlenresistenz durch Harminapplikation andererseits wird einmal im Hinblick auf die Gewebsatmung (Sauerstoffverbrauch), zum anderen im Hinblick auf die Dämpfung bzw. Steigerung des Stoffwechsels diskutiert. Die Belege reichen jedoch nicht aus, um hierbei eindeutige Zusammenhänge zu erkennen. Der Strahlenschutzeffekt von Harmin kann auch ein direkter sein oder ein indirekter über eine Anhäufung von Serotonin.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARDENNE, M.v.: Kettenreaktion zur Abtötung von Krebszellen erarbeitet. (Art.üb. 1.Gemeinschaftstag.d.Ges. für exp.Med., Sekt.Tumoren, Leipzig, 3o.Sept. 1968) PK 4o, 6 (2.Okt.1968), I,B 6674 C (Selekta-Verlag / Planegg v. München)

2. BERG, N.O., M. LINDGREN: Time-Dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain in rabbits. (Stockholm). Acta radiolog.Suppl. 167, (1958), 5-118

3. BIAGLON, Ph.D., u. L.F. HYMER: Strahlenempfindlichkeit von Tumoren nach Glukoseinfusion signifikant erhöht. (Art. zur 51.Jahrestag.d.Americ.Rad. Society, Philadelphia). Med.Trib.Nr. 29. Jhrg. 4 (18.7.69) S.I u. 3o, D. 2832 cx

4. BRAUN, H., u. G. HORNUNG: Die Strahlensensibilität der Ratte im Zustand der Hyperthermie. Strahlenther. 13o (1966), 4o7-412

5. BROWNSON, R.H., D.D. SUTER, J.L. OLIVER, D.A. DILLER: Acute brain damage induced by x-irradiation with special reference to rate and recovery factors. Neurol. 13, Nr. 12 (1963), 1o11-1o2o

6. BURTON, R.M.: The pyridine nucleotide and diphosphopyridine nucleotidedase levels of the brain of young rats. J. Neurochem. 2, 15-2o (1957)

7. CAMPAGNARI, F., J.F. WHITFIELD, and U. BERTAZZONI: The effect of x-irradiation on the nicotinamide adenine dinucleotides (NAD-NADH) content of rat thymocytes. (Serv.Biol., CCR Euratom, Ispara) Ex.Cell Res. 42 (1966), 646-656

8. CHERKASOVA, L.S., F.D. KOLDOBSKAJA, V.A. KUHUSHKINA, T.M. MIRONOVA, A.T. PIKULEV, V.G. REMBERGER, M.F. SILYAEVA, M.U. TAITS, K.V. FOMICHENKO, and I.P. KHRIPCHENKO: Biochemical exponents of radiosensitivity of central nervous system. Radiobiolog.Radiother. (Berlin) 6, (1965) 395 - 404

9. COXON, R.V.: Glycogen metabolism. In: LAJTHA, A. (Ed.): Handbook of Neurochemistry, Vol III, pp. 37-52, Plenum Press, New York/London 1970

10. CLAPP, P., K.K.N. CHARYULU, M.S. TAYAO, E.B. TYREE, J.J. NICKSON, and W. LAWRENCE jr.: Regional oxygenation and Therapeutic response to irradiation. An experimental study. Cancer (Philad.) 18, (1965), 927-936

11. DERTINGER, H., und H. JUNG: Molekulare Strahlenbiologie. Springer-Verlag, Berlin 1969

12. ELLIOTT, K.A.C., and L.S. WOLFE: Brain tissue respiration and glycolysis: In: ELLIOTT, K.A.C., I.H. PAGE and J.H. QUASTEL (Eds.): Neurochemistry; Charles C.Thomas Publ., Springfield/Ill. 1962, pp. 177-211

13. FIEDLER, A.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise von B-Vitaminen auf die Vergiftung mit psychotomimetischen Substanzen. Inaug.Diss.Med.Fakultät Homburg/Saar 1969

14. FRANKE, H.D. und W. LIERSE: Histochem. u.ultrastrukt. Veränderungen am Meerschweinchengehirn nach Einwirkung unterschiedlicher Strahlenarten. Dt.Rö.-Kong., 1966, Teil B, Sonderbd. z. Strahlenther. 64, S. 179-184

15. FRANKE, H.D. und W. LIERSE: Ultrastrukt.Frühveränderungen an Gliazellen und Markscheiden im Rattengehirn nach Rö.-Bestrahlung. Fortschr. Rö.-Strahl.Bd. 107 (3) 1967, 415 - 420

16. FRANKE, H.D. und W. LIERSE: Elektronenmikroskop. Untersuchungen über Hirnveränderungen des Meerschweinchens nach Röntgenbestrahlung. Sonderdr. Fortschr.Rö.-str. Bd. 102 (1), 1965, S. 78-87

17. FRANKE, H.D.: Die Strahlentoleranz des Rückenmarks. Habilitationsschr.d.Hoh.Med.Fakultät Hamburg, 1961

18. FRANKE, H.D.: Strahlenempfindlichkeit des menschlichen Rückenmarks. Fortschr.Med. 81, (1963), 343-384

19. FRIEDE, R.: Die Bedeutung der Glia für den zentralen Kohlehydratstoffwechsel. Zbl. allg. Path.path.Anat. 92, (1954), 65 - 74.

20. GEIGER, A., and J. MAGNES: Am.J.Physiol. 149, 517 (1947) zit. n. ELLIOTT and WOLFE, 1962, s.dort

21. GEY, K.F.: The concentration of Glucose in rat tissues. Biochem. J. 64, 145-15o (1956)

22. GRAY, L.H.: Some characteristics of biological damage induced by ionizing radiations. Radiation Res. 1, (1954), 189-213

23. GRENELL, R.G., and P.W. DAVIES: Federation Proc. 9, 52 (195o); zit. n. ELLIOTT and WOLFE 1962, s.dort

24. HAENISCH, G.F., H. HOLTHUSEN: Einführung in die Röntgenologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1951

25. HALL, J.C., A.L. GOLDSTEIN, u. B.P. SONNENBLICK: Recovery of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria after whole body irradiation. J.Biol.Chem. 238, 1137-114o (1963)

26. HECKMANN, U., H.A. KÜNKEL: Bone marrow and organic changes in irradiated loirs. Strahlenther. 112, (196o), 92-1o4

27. HELLER, I.H., and K.A.C. ELLIOTT: Canad.J.Biochem.physiol. 33, 395 (1955) zit.n. ELLIOTT and WOLFE 1962, s.dort

28. HILZ, H., B. HUBMANN, M. OLDEKOP, M.SCHOLZ, M.v.GOSSLER: Die Wirkung von Röntgenstrahlen u. zytostatischen Verbindungen auf DPN-Gehalt und DNS-Synthese in Ascitestumorzellen. Biochem.Z. 336 (1962) No.1, 62-76

29. HOLTHUSEN, H.: Beitrag zur Biologie der Strahlenwirkung. Pflügers Arch.ges.Physiolog. 187, (1921) 1-24

30. HURLBERT, R.B., H. SCHMITZ, A.F. BRUMM, and V.R. POTTER: Nucleotide metabolism. J.biol.Chem. 209, 23 (1954)

31. HUTCHINSON, F.: Radiat.Res. 14, 721 (1961); zit. n. DERTINGER und JUNG 1969, s. dort

32. KANIG, K.: Die Bedeutung der B-Vitamine für das Nervensystem. Wissensch. Berichte, herausgeg.v. E. Merck AG - Darmstadt, 4, 1968

33. KANIG, K.: Der Einfluß zentral wirksamer Substanzen auf den Nucleotidstoffwechsel des Gehirns. Habil.-schrift d.Hoh.Med.Fakultät d. Freien Universität Berlin 1963

34. KANIG, K.: Die Neurochemie als Grundlagenforschung und ihre Bedeutung für die Klinik. (Antrittsvorles. in Homburg/Saar, 17.2.66); Med.Welt 18, (1967), 23-32

35. KANIG, K., u. W. KORANSKY: Zur Identifizierung und Bestimmung der freien Nucleotide des Gehirns. Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 241, (1961), 484-506. (Naunyn-Schmiedeberg).

36. KETY, S.S. et al.: J.Clin.Investigation 27, 476 (1948); 27, 500 (1948); Am.J.Psychiat. 104, 765 (1948; zit.n. ELLIOTT and WOLFE 1962, s.dort

37. KEY, R.E., und C. ENTENMAN: J.Biol.Chem. 234, 1634 (1959); zit.n. STREFFER 1969, s. dort

38. KLATZO, I.,
J. MIQUEL,
R. OTENASEK:
The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain.
Acta neuropath. 2, (1962), 144-160

39. KLATZO, I.,
J. MIQUEL,
W.HAYMAKER,
C. TOBIAS,
L.S. WOLFE:
In Proc.Sympos. on Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System.
(Vienna, 5-9 June, 1961).
Int.Atomic Energy Agency, 1962,
pp. 285-296

40. KLEINZELLER, A., and
R. RYBOVA:
Glycogen synthesis in brain cortex slices and some factors affecting it.
J. Neurochem. 2, 45-57 (1957)

41. KOCH, R.,
H. LANGENDORFF:
unveröffentlichte Mitteilung, 1967 bei KOCH et al., in Strahlenther. 133 (1967) 296-306, erwähnt

42. KOCH, R.,
I. SEITER, u.
H. MÖNIG:
Untersuchungen über einen biolog. Strahlenschutz. 79. Mitteilung: Wirkung von Reserpin, Narkotika und Körpertemperatur auf die strahlenbedingte Beeinträchtigung der Radioeisenutilisation.
Strahlenther. 133, (1967), 296-306

43. KOCH, R., u.
I. SEITER:
Der Einfluß des Nicotinsäureamids auf die Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen und röntgenganzkörperbestrahlten Mäusen.
Naturwiss. 19, 626-627 (1961)

44. KORANSKY, W.:
Trennung und Bestimmung der Nucleotide des Gehirns.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. 234 (1958), 46-65

45. KRIVANEK, J.: Changes of brain glycogen in the spreading EEG-depression of LEAO. J.Neurochem. 2, 237-343 (1958)

46. KÜNKEL, H.A.: Naturwissensch. 46, (1959), 627 zit. n. MAASS, H.: Über den Wirkungsmechanismus von Röntgenstrahlen und zytostatischen Substanzen in Tumorzellen. Zbl. Gynäkolog. 85 (1963), No.7, 2o9-216

47. LANGENDORFF, H., u. R. KOCH: Untersuchungen über einen biol. Strahlenschutz; zur Wirkung von SH-Blockern auf die Strahlenempfindlichkeit. Strahlenther. 95, (1954) 535-541

48. LANGENDORFF, H., R. KOCH, u. U. HAGEN: Strahlenther. 95, 238 (1954); zit.n. STRUBELT, O.: Die Wirkung ionisierender Strahlen auf den KoenzymA-Gehalt tierischer Organe und ihre Beeinflussung durch Cysteamin und Reserpin. Strahlentherapie 121, 613-62o (1963)

49. LE BARON, F.N.: The resynthesis of glycogen by guinea-pig cerebral cortex slices. Biochem. J. 61, 8o-85 (1955)

50. LE VAN, H., u. D.L. HEBRON: Radioprotective effect of magnesium pemoline: a comparison with pemolin and dextroamphetamine. J.Pharmac.Sci. 57, 1o33-1o34 (1968)

51. LIERSE, W., K. GRITZ und H. FRANKE: Histochem. Nachweis von Glykogen und Mukopolysacchariden im Gehirn des Meerschweinchens nach Röntgenbestrahlung. Fortschr.Röntgenstr.Bd. 1o3, Hft 5, (1965) S. 612-618

52. LINDOP, P.J., and J. ROTBLATT: Dependence of Radiation - Induced Life - Shortening on Dose - Rate and Anaesthetic. (1963), 314 - 317.

53. MAASS, H.: Strahlentherapie 112, 79 (196o); zit. n. MANOJLOV 1966, s. dort

54. MAASS, H., W. SCHMACK, u. S.OKU: Z. Krebsforsch. 65, 261 (1963); zit.n. STREFFER 1969, s.dort

55. MACK, H.P., and F.H.J. FIGGE: Sodium pentobarbital anaesthesia and mortality from X-radiation in C_{57} black mice. Science 115, (1952), 547-548

56. MC ILWAIN, H.: Biochemistry and central nervous system. Churchill Ltd., 3.Aufl., 1966

57. MANOJLOV, S.E.: Über die initialen Mechanismen des primären biologischen Effektes von ionisierender Strahlung. Rad.biol.ther. 7/5, (1966), 611-626

58. MANOJLOV, S.E., u. B.A. ORLOV: in: Fragen der Radiobiologie. Leningrad, 1960, S. 152

59. MANOJLOV, S.E., V.E. KOMAR, und L.B. MYTEREVA: in: Vorträge der 3. Onkol.-Konferenz und der 4. Konferenz der Röntgenologen und Radiologen der Moldau-Republik. Kišinev (1962), S. 118

60. MELCHING, H.J., und M. LANGENDORFF: Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin als wirksame Strahlenschutzsubstanz. Naturwissensch. 44 (1957) 377.

61. MITCHELL, J.S.: Some aspects of the effects of radiations on the metabolism of tissues and tumors. In: Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. II/1, Strahlenbiologie, ZUPPINGER, A. (Ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1966, pp. 355-486

62. MORTILLARO, M., K. KANIG, u. W. EMSER: Der Einfluß von Harmin auf die bioelektrische Aktivität des Rattengehirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. 213, 327-344 (1970)

63. OKSCHE, A.: Histologische Untersuchungen über die Bedeutung des Ependyms, der Glia und des Plexus chorioidei für den Kohlenhydratstoffwechsel des Zns. Z. Zellforsch. 48 (1958), 74-129

64. ORD, M., and L.A. STOCKEN: Studies in synthesis of deoxyribonucleic acid. Radiobiochemical lesion in animal cells. Nature (London), 182, (1958), 1787-1788.

65. ORD, M.G., and L.A. STOCKEN: In: ERRERA, M., and A. FORSSBERG (Eds.) Mechanisms in radiobiology, Vol 1, p.259; Academic Press, New York/London, 1961; zit.n. STREFFER 1969, s.dort

66. PALAIC, DJ., and Z. SUPEK: Drug-induced changes of the metabolism of 5-hydroxy-tryptamine in the brain of x-ray-treated rats. J. Neurochem. 12, 329-333 (1965)

74. SNEZHKO, A.D.: zit.n. LIVSHITS, N.N.: Physiological effects of nuclear radiations on the central nervous system. In: TOBIAS, C.A., and J.H. LAWRENCE (Eds.): Advances in biological and medical physics; Academic Press, New York 1960, pp.225-226

75. STECKEL, R.J.: Adrenalin-Infusionen schützten Nierengewebe vor Strahlenschäden. (Mitteil.auf 69. Jahrestag. der Am.Roentg. Ray Society, New Orleans). Med.Trib. 4 (1969), Nr. 7, S. 30

76. STREFFER, C.: Untersuchungen über den Energiestoffwechsel im Lebergewebe der Maus nach Ganzkörperbestrahlung. Int.J.Radiat.Biol. 11 (1966), 179-191

77. STREFFER, C.: J. Vitaminol. 14, 130 (1968); zit. n. STREFFER 1969, s.dort

78. STREFFER, C.: Strahlen-Biochemie. Springer-Verlag, Berlin 1969

79. WALDSCHMIDT, M.: Das Verhalten von Bernsteinsäure - Dehydrogenase und NADH-Cytochrom-C-Reduktase in Leber-, Milz- und Thymusmitochondrien von Ratten nach Bestrahlung in vivo. Strahlenther. 128 (1965), 586-594

80. WALDSCHMIDT, M.: Int.J.Radiat.Biol. 12, 135 (1967); zit.n. STREFFER 1969, s.dort

81. WALDSCHMIDT, M., E. KÖNNEKER: Strahlentherapie 136, 581 (1968); zit.n.STREFFER 1969, s.dort

82. WALTHER, G., K.-J. SCHMIDT, u. H.-A. LADNER: Strahlentherapie 136, 5oo (1968); zit.n. STREFFER 1969, s.dort

83. WEBB, J.L., and K.A.C. ELLIOTT: J.Pharmacol. 1o3, 24 (1951); zit.n. ELLIOTT and WOLFE 1962, s.dort

84. WENDT, E.: Der Einfluß von Thyroxin und Methylenblau auf die indirekte Strahlenwirkung bei Hühnerembryonen. Atempraxis 1o, (1964), 114-118

85. ZEMAN, W.: Fundamental aspects of radiosensivity. Upton, N.Y. 1961 (Brookhaven Symposia in Biology), Nr. 14, 176

86. ZEMAN, W.: Strahlenschäden des Nervensystems. Arch.Psychiat.Nervenkr. 2o6 (1964) 185-198

87. ZICHA, B., J. BENES, u. Z. DIENSTBIER: Experientia 135, 467 (1968); zit.n. STREFFER 1969, s.dort

LEBENSLAUF

Am 25. Juni 1942 wurde ich als Sohn der Eheleute Robert und Agnes LEHBERGER, geb. Bechhold, in Neunkirchen/Saar geboren.

Meine gesamte Schulzeit verbrachte ich an meinem Geburtsort. Nach dem Besuch der Volksschule wurde ich im Herbst 1953 in das Staatl. Realgymnasium aufgenommen, das ich Ostern 1962 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Von April 1962 bis Ende März 1964 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundesluftwaffe ab. Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes, wo ich 1965 das Vorphysikum, 1967 das Physikum und im Dezember 1970 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Im Frühjahr 1968 hatte ich bei Prof.Dr.K. KANIG in der Neurochemischen Abteilung mit meiner Doktorarbeit begonnen.
Seit Januar 1971 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Neunkirchen/Saar tätig.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr.med. K. KANIG danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit durch seinen Rat und seine Hilfe.

Desgleichen gilt mein Dank dem Direktor der Universitäts-Nervenklinik, Herrn Prof.Dr.med.H.-H. MEYER, für die Erlaubnis, die Laboratorien und die Bibliothek seiner Klinik zu benutzen.

Dank sagen möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Neurochemie, insbesondere Herrn N. RUBLY für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der Bestrahlungsversuche.